

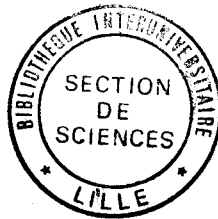
50376
1985
55

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

50376
1985
55

Année 1985

Thèse N°660



THÈSE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques de Lille
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Naturelles

soutenue le 21 Juin 1985
devant la Commission d'Examen

par
Jean DECOOL

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LA FORMATION DES TISSUS MINERALISES: MISE EN EVIDENCE DU ROLE MNEMONIQUE DES MATRICES EXTRA-CELLULAIRES

JURY:

- Président : M. M. DURCHON, Membre correspondant de l'Académie des Sciences
Rapporteurs : M. A. DHAINAUT, Professeur
M. R. WEILL, Doyen de la Faculté Dentaire de Paris V
M. M. GOUDAERT, Chef de Service du Centre Dentaire de Lille
Examineur : M. M. PORCHET, Professeur
Membre invité : M^{me} DIERTELEN, Directeur de Recherche au C.N.R.S.

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT
ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACET, GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A. LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET
TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD, M. MIGEON.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE

M. J. CORTOIS.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. TRIDOT Gabriel	Chimie appliquée
M. VIVIER Emile	Biologie cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique atomique et moléculaire

PROFESSEURS - 1ère CLASSE

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean Pierre	Chimie physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BILLARD Jean	Physique du solide
M. BOILLY Bénoni	Biologie

M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie végétale
M. BREZINSKI Claude	Analyse numérique
M. CELET Paul	Géologie générale
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOCT Jacques	Métallurgie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences économiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie organique
M. LACOSTE Louis	Biologie végétale
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique atomique et moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie organique biologique
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie physique
M. MAILLET Pierre	Sciences économiques
M. PAQUET Jacques	Géologie générale
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie animale
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences économiques
M. TILLIEU Jacques	Physique théorique
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ALLAMANDO Etienne	Electronique et électrotechnique
M. ANCIAN Bernard	Spectrochimie
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique atomique et moléculaire
M. BERZIN Robert	Analyse
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie végétale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BOUQUELET Stéphane	Biochimie structurale
M. BRASSELET Jean-Paul	Géométrie et topologie

M. BRIDOUX Michel	Chimie physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Paléontologie
M. CORTOIS Jean	Physique nucléaire et corpusculaire
M. COUTURIER Daniel	Chimie organique
M. CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et environnement
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DAUCHET Max	Informatique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie animale
M. DE MASSON D'AUTUME Antoine	Sciences économiques
M. DEMUNTER Paul	Sociologie
M. DENEL JACQUES	Informatique
M. DE PARIS Jean-Claude	Analyse
M. DEPREZ Gilbert	Physique du solide et cristallographie
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mlle DESSAUX Odile	Spectroscopie de la réactivité chimique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie minérale
M. DHAINAUT André	Biologie animale
Mme DHAINAUT Nicole	Biologie animale
M. DORMARD Serge	Sciences économiques
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du solide
M. DUBOIS Henri	Spectroscopie hertziennne
M. DUBRULLE Alain	Spectroscopie hertziennne
M. DUBUS Jean-Paul	Spectrométrie des solides
M. DUPONT Christophe	Vie de la firme (I.P.A.)
Mme EVRARD Micheline	Chimie appliquée
M. FONTAINE Hubert	Dynamique des cristaux
M. FOUQUART Yves	Optique atmosphérique
M. FOURNET Bernard	Biochimie structurale
M. FRONTIER Serge	Ecologie numérique
M. GAMBLIN André	Géographie urbaine, industrielle et démographie
M. GLORIEUX Pierre	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREMY Jean-Paul	Sociologie
M. GREVET Patrick	Sciences économiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie animale
M. HENRY Jean-Pierre	Génie mécanique
M. HERMAN Maurice	Physique spatiale
M. HOUDART René	Physique atomique et moléculaire
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JACOB Pierre	Probabilités et statistiques
M. JACQUILLAT Bertrand	Gestion
M. JEAN Raymond	Biologie des populations végétales
M. JOFFRE Patrick	Vie de la firme (I.P.A.)
M. JOURNAL Gérard	Spectroscopie hertziennne
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LANGRAND Claude	Probabilités et statistiques

.../...

Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
M. LEFEVRE Christian	Pétrologie
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LEMAIRE Jean	Spectroscopie hertzienne
M. LE MAROIS Henri	Vie de la firme (I.P.A.)
M. LEROY Jean Marie	Chimie appliquée
M. LEROY Yves	Electronique, électrotechnique, automatique
M. LESENNE Jacques	Electrotechnique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique atomique et moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESMACQUE Gérard	Génie mécanique
M. MESSELYN Jean	Physique atomique et moléculaire
M. MESSERLIN Patrick	Sciences économiques
M. MIGNOT Fulbert	Analyse numérique
M. MONTEL Marc	Physique du solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et biochimie appliquées
Mme MOUNIER Yvonne	Physiologie des structures contractiles
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NICOLE Jacques	Chimie analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, électrotechnique, automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PASZKOWSKI Stéphan	Analyse numérique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie physiologie végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie organique
M. PERROT Pierre	Chimie appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie animale
M. PETIT Francis	Chimie organique, minérale et analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie physique
M. PORCHET Maurice	Biologie animale
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. RAOULT Jean-François	Géologie structurale
M. RICHARD Alain	Biologie animale
M. RIETSCH François	Physique des polymères
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SCHAMPS Joël	Spectroscopie moléculaire
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Génie alimentaire
M. THERY Pierre	Electronique, électrotechnique, automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TURREL Georges	Spectrochimie infrarouge et Raman
M. VANDORPE Bernard	Chimie minérale
M. VAST Pierre	Chimie inorganique
M. VERBERT André	Biochimie
M. VERNET Philippe	Génétique
M. VILETTE Michel	Résistance des matériaux

M. WALLART Francis
M. WARTEL Michel
M. WATERLOT Michel
M. WERNER Georges
M. WOSNIAK Michel
Mme ZINN Justin Nicole

Spectrochimie infrarouge et Raman
Chimie Inorganique
Géologie générale
Informatique fondamentale appliquée
Hydrométallurgie
Algèbre

AVANT - PROPOS

L'exposé de ce travail me fournit l'occasion attendue d'exprimer ma gratitude envers mes maîtres et envers ceux qui ont permis l'élaboration de mes recherches.

C'est un grand honneur pour moi que Monsieur DURCHON, Membre Correspondant de l'Académie des Sciences, ait accepté de présider le jury. Sa personnalité, sa compétence et ses encouragements ont constitué le support indispensable pour mon engagement dans la biologie expérimentale. Sa présence crée une ambiance de recherche. Il a toujours ajouté aux relations de travail un contact humain, s'il a été pour moi un guide dans le travail il reste un maître à penser. Qu'il me permette d'exprimer la gratitude d'un ami.

J'ai bénéficié au laboratoire du voisinage immédiat de Monsieur le Professeur DHAINAUT, ce qui m'a permis d'apprécier l'étendue de ses connaissances et sa disponibilité toujours souriante. Sa compétence et son instinct pédagogique ont refoulés mes complexes de débutant et stimulé la préparation de ce travail. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance.

Monsieur WEILL, Doyen de la Faculté dentaire de MONTRouGE qui à travers ses nombreuses publications a contribué non seulement à la valorisation de l'organe dentaire dans la recherche biologique, mais aussi à élaborer un guide précieux pour l'étude de l'histologie dentaire. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur GOUDAERT chef de service du Centre de Consultation et de traitements dentaires de l'intérêt qu'il a porté à mon travail. J'ai été son élève sur les bancs de la Faculté, nos fonctions au centre de soins nous rapproche aujourd'hui ; he lui sait gré d'accepter de siéger parmi mes juges.

Madame DIETERLEN, Directeur de Recherche au CNRS, a accepté d'analyser et de juger mon travail, qu'elle me permette de la remercier du temps précieux que je lui ai ravi. Sa compétence et sa rectitude scientifique m'ont été de grand prix ; je lui sait gré de faire partie du jury.

Monsieur le Professeur PORCHET s'est toujours intéressé à mes recherches, sa constante disponibilité, l'excellent accueil qu'il me réserve constamment m'ont été une aide précieuse, qu'il reçoive l'assurance de ma sincère gratitude.

Maintes fois j'ai pu apprécier les conseils et l'aide que m'ont apporté tous les membres du laboratoire de Biologie Animale, je suis particulièrement sensible à la courtoisie qui toujours accompagne leur avis. Leur soutien a été précieux, je leur adresse mes plus vifs remerciements.

Monsieur VAN WOLPUT, Docteur en Sciences odontologiques, et Monsieur CARDON se sont toujours intéressés à mes recherches je les remercie pour leur participation à la réalisation de la partie clinique et de la partie biochimique de ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à Madame HIMPENS pour sa collaboration constante et souriante si souvent sollicitée.

Que Mademoiselle MISTIURNY accepte ma gratitude pour son aide technique de haut niveau et surtout pour son infinie patience avec l'auteur.

Madame AUGER et Monsieur LAZARECKI ont réalisé l'ensemble des reproductions photographiques, je les prie d'accepter mes sincères remerciements.

PLAN

INTRODUCTION

Matériel et méthodes :

- A - Préparation des matrices extra-cellulaires
- B - Réalisation des greffes

PREMIERE PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE L'HISTOGENESE
OBTENUES A PARTIR DE MATRICES EXTRA-CELLULAIRES DE DENTINE (MECD)
ET D'OS (MECO)

Chapitre I :

Grefe de MECD dans le tissu conjonctif chez la souris.

Chapitre II :

Grefe de MECD dans le tissu conjonctif chez l'homme.

DEUXIEME PARTIE :

PRODUCTION DE TISSU MINERALISE PAR GREFFE DE MATRICES ASSOCIEES D'OS
ET DE DENTINE

Chapitre I :

Grefe dans le tissu conjonctif

Chapitre II :

Grefe dans le tissu conjonctif

TROISIEME PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE L'HISTOGENESE
OBTENUES A PARTIR DE MATRICES EXTRA-CELLULAIRES D'EMAIL (MECE).

Introduction

- A - Grefe de MECE dans le tissu osseux de la voûte crânienne
- B - Grefe dans le tissu conjonctif de MECE associée à du
mésenchyme de la papille dentaire
- C - Grefe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe
dentaire

QUATRIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE TISSU CONJONCTIF ET LA MECE INACTIVEE PAR LA
CHALEUR

CINQUIEME PARTIE :

INTERACTION ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS DE TISSU
EPITHELIAL.

SIXIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS
INORGANIQUES

CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION

L'Odontologiste est probablement plus sensible que tout autre à la valeur de l'organe dentaire qu'il dénomme odonte. Le praticien est toutefois contraint à le regarder avec l'oeil du professionnel; il le perçoit comme un organe sensible, souvent très douloureux, susceptible de maladies qui occasionnent sa disparition. On lui confie la responsabilité sur trois fronts : il doit vaincre la douleur, enrayer la maladie et pourvoir au remplacement de l'organe perdu.

Le fait pathologique le plus connu est bien sûr la carie et son évolution inexorable; elle s'attaque aux tissus fortement minéralisés : l'émail, la dentine, le ciment.

Par ailleurs, les affections des tissus de soutien, périodonte et parodonte, sont moins connues; elles sont pourtant la cause de la perte de 70% des dents.

Les maladies de l'odonte et du périodonte ont un point commun : elles détruisent les tissus minéralisés, soit ceux de la dent soit l'os alvéolaire.

L'art dentaire est en mesure de retarder considérablement les échéances fatales par des actes chirurgicaux.

Pourtant aussi brillantes que soient les interventions elles ne font que pallier la maladie et nous obligent à considérer comme un rêve la restauration " ad integrum ". En effet l'étiogénie de la carie dentaire et celle des parodontopathies sont encore mystérieuses, et nous sommes incapables de susciter la régénération des tissus détruits. Nous pouvons, au mieux, stabiliser le processus destructeur.

L'imagination est l'apanage de la recherche comme le prouvent les nombreux travaux ayant pour objet soit la reminéralisation, soit la fermeture biologique de l'apex radiculaire ou encore la régénération de l'os alvéolaire.

Les endodontistes peuvent s'ennorgueillir d'un côté de résultats assez constants concernant l'apexification ou l'apexogenèse et de l'autre s'échecs à propos de la reminéralisation.

Les parodontistes constatent eux que la régénération de l'os alvéolaire reste limitée à un gain éventuel de quelques millimètres alors que les pertes sont de dix millimètres et plus; aucun cas d'ostéogenèse alvéolaire n'a été rapporté.

La formation de chacun des tissus minéralisés dentaires et périodontaires se déroule selon un schéma commun à savoir : la différenciation de cellules spécialisées : adamantoblastes, odontoblastes, cimentoblastes et ostéoblastes qui forment respectivement l'émail, la dentine, le ciment et l'os alvéolaire. Chaque type de cellule sécrète une matrice qui se minéralise.

L'émail occupe une place particulière parce que son origine est ectodermique. Les adamantoblastes se différencient à partir des cellules de la lame dentaire issue de l'épithélium buccal. C'est un tissu fortement minéralisé, acellulaire, qui se compose d'une matrice protéinique enserrant des prismes de substances minérale. Sa formation est centrifuge. Il est incapable de cicatrisation ni de régénération.

Les autres tissus de l'organe dentaire sont d'origine mésodermique. L'os se distingue de la dentine par ce qu'il renferme dans sa substance fondamentale minéralisée des cellules incluses : les ostéocytes dont la nutrition est assurée par un système capillaire (canaux de Havers).

Le ciment renferme également des corps cellulaires (cémentocytes), des cellules génératrices (cémentoblastes).

La dentine se forme en regard de la face interne de l'émail. Les odontoblastes qui la sécrètent se replient de façon centripète à mesure de l'accroissement de la couche de dentine autour des procès cytoplasmique qui y subsistent à demeure. La dentine est un tissu qui ne renferme pas de corps cellulaire mais seulement les prolongements cytoplasmiques des odontoblastes. C'est un tissu avasculaire.

Le tissu dentinaire et le tissu osseux possèdent donc des caractères propres qui permettent de les identifier et de les distinguer facilement à l'examen histologique. Pourtant l'étude phylogénique nous enseigne que l'orthodentine des vertébrés actuels a eu des précurseurs qui peuvent établir un lien entre les deux tissus. HERTWIG (1876) et STEPHAN (1900) ont observé dans les os d'un poisson (*Collichthys*) des procès ostéoblastiques analogues au procès odontoblastiques. Pour la plupart des auteurs, les précurseurs phylogéniques et de l'orthodentine sont :

- 1° l'ostéodentine, ou dentine trabéculaire formée par des denteons concentriques entourant un canal vasculaire alors que les zones interstitielles sont comblées par de l'os très dense (ORVIG 1951).

- 2° l'orthovasodentine qui renferme les canicules dentinaires et en outre des vaisseaux sanguins (ARSUFFI, 1938).

- 3° la vasodentine (TOMES, 1878) presque complètement dépourvue de canalicules dentinaires; la dentine s'organise autour des capillaires.

- 4° la plicidentine qui est formée d'orthodentine mais comporte un système de plicatures assez complexes (BUIITROV, 1938, 1939, 1942).

L'orthodentine des mammifères supérieurs se présente sous trois aspects :

- 1° la dentine palléale ou "mantle dentin" ou dentine primaire, formée en tout premier lieu, est intimement accolée à l'émail en une couche fine.

- 2° la dentine secondaire forme la majeure partie de la dent; elle comporte des canalicules aux formes géométriques très régulières.

- 3° la dentine tertiaire ou réactionnelle, comporte des canalicules courts, irréguliers, orientés selon les directions variées, elle est sécrétée par des odontoblastes lorsque la dent subit une agression : carie ou trauma.

Les cellules pulpaires, sous l'action de caries chroniques ou de micro-traumas peuvent sécréter un tissu minéralisé qui remplit tout l'espace pulpaire.

La dentine détruite ne se régénère pas. La dentine tertiaire représente une formation cicatricielle.

La partie externe de la racine dentaire est recouverte de ciment. C'est un tissu minéralisé renfermant des cémentocytes en profondeur et des cémentoblastes à la périphérie. Ces cellules se différencient à partir de cellules conjonctives du follicule dentaire.

L'os alvéolaire est "un os qui naît avec la dent et disparaît avec elle". A l'inverse de l'os basal il ne possède pas de capacité de régénération, sa destruction par parodontopathie ou traumatisme est irréversible.

Nous sommes obligés de constater que le potentiel de réparation des tissus dentaires est nul. Le clinicien se trouve totalement démuné face aux délabrements provoqués par la maladie. Il semble donc judicieux que les chercheurs se penchent sur les mécanismes de formation des tissus dentaires. C'est pourquoi le but de notre travail a été :

1. de provoquer la formation de l'os, de dentine ou d'émail à partir de tissu adulte et de matrices extracellulaires,

2. de vérifier si le monopole de la différenciation cellulaire et de l'histogenèse appartient exclusivement aux cellules ou aux tissus embryonnaires.

Pour l'étude du développement et de la différenciation tissulaire le germe dentaire représente un système unique parce qu'il permet d'une part la localisation aisée des différents groupes cellulaires qui le composent et d'autre part l'analyse facile des processus de différenciation.

La différenciation est le résultat de la transmission d'une information issue du génome qui à travers le cytoplasme peut modifier la morphologie cellulaire et favoriser la synthèse de protéine spécifique.

Ce que nous essayons de comprendre au cours du développement, c'est l'importance des interactions tissulaires, et de piéger le support des informations qui aboutissent à l'expression et à la stabilité du génome. Il est établi que cette modification peut-être déclenchée par des facteurs extracellulaires localisés surtout dans les matrices extracellulaires MEC. Or, parmi tous les tissus ce sont les tissus minéralisés : os, dentine, émail, ciment qui comportent le plus grand volume de MEC. Cette matrice, abondante, est facile à isoler. La mise en évidence de facteurs extracellulaires semble donc possible. L'étude de leur action a déjà fait l'objet de nombreux travaux.

Le rôle joué par les MEC dans le développement embryonnaire a été soupçonné dès le début du siècle, mais c'est en 1955 que GROBSTEIN attire l'attention sur le résultat d'expériences relatives aux interactions tissulaires chez l'embryon. Il démontre qu'au cours du développement de la glande salivaire c'est le mésenchyme qui détermine la morphogenèse puisque l'épithélium cultivé

seul s'avère incapable d'élaborer un tissu glandulaire. Si les deux tissus sont cultivés ensemble, mais de part et d'autre d'un filtre millipore, ils retrouvent leur capacité morphogénétique. La substance piégée dans le filtre est mise en évidence par coloration. GROBSTEIN pressnet que l'induction, quoique exigeant un contact étroit entre les cellules, n'est pas uniquement une affaire cellulaire : elle implique également la substance emprisonnée dans le filtre, identifiée depuis comme étant une MEC.

La différenciation du myoblaste à partir du mésenchyme n'est pas à proprement parler une interaction tissulaire, pourtant KONIGSBERG et HAUSCHKA (1965) signalent que l'action du mésenchyme semble passer par l'intermédiaire du collagène, d'ailleurs, n'importe quel collagène peut remplir un rôle (KETLEY, 1976) à condition qu'il renferme de la fibronectine ou un équivalent (CHIQUET et coll., 1979).

Le mécanisme postulé par GROBSTEIN a été vérifié par KOCH en 1967 sur la racine d'une dent de souris : si on sépare sous l'action d'enzymes les tissus épithéliaux et mésenchymateux d'une incisive embryonnaire de souris, et qu'ensuite on les assemble en culture en interposant un filtre millipore les deux tissus poursuivent leur différenciation.

D'une façon plus précise SLAVKIN et coll. (1968 a-b, 1969 a-b-c, 1972 a-b, 1974) remarquent que les germes dentaires mis en présence d'éléments marqués, renferment dans leurs corps cellulaires une grande quantité de marqueurs et ils retrouvent ces éléments également dans la membrane basale mais en faible quantité : la membrane peut donc recevoir à tout moment des informations cellulaires sous forme de collagène ou de glycosaminoglycanes. Ils constatent, par ailleurs, que suivant le stade de différenciation atteint par les cellules épithéliales et mésenchymateuses, l'épaisseur de la MEC varie pour atteindre un maximum au moment de la dentinogenèse.

SLAVKIN (1974) a pu isoler la MEC du germe incisif (au niveau de la zone de reflexion du germe) de l'embryon de lapin et la greffer pendant dix jours sur la membrane chorio-allantoïdienne du poulet, et il a remarqué la différenciation et l'organisation en tissu des cellules épithéliales ou mésenchymateuses du poulet. On peut en conclure que non seulement les matrices sont le lieu de passage des informations cellulaires, elles peuvent en outre conserver ces informations et dans des conditions favorables les révéler.

Dans le germe de l'incisive de lapin la MEC se réduit à peu près au volume d'une lame basale. La microscopie électronique a permis au même auteur d'observer les modifications subies par les prolongements cellulaires des odontoblastes au moment où se forme la prédentine : les améloblastes ont déjà sécrété une membrane basale continue ; au contact des prolongements odontoblastiques ainsi que des vésicules expulsées par les odontoblastes, la membrane

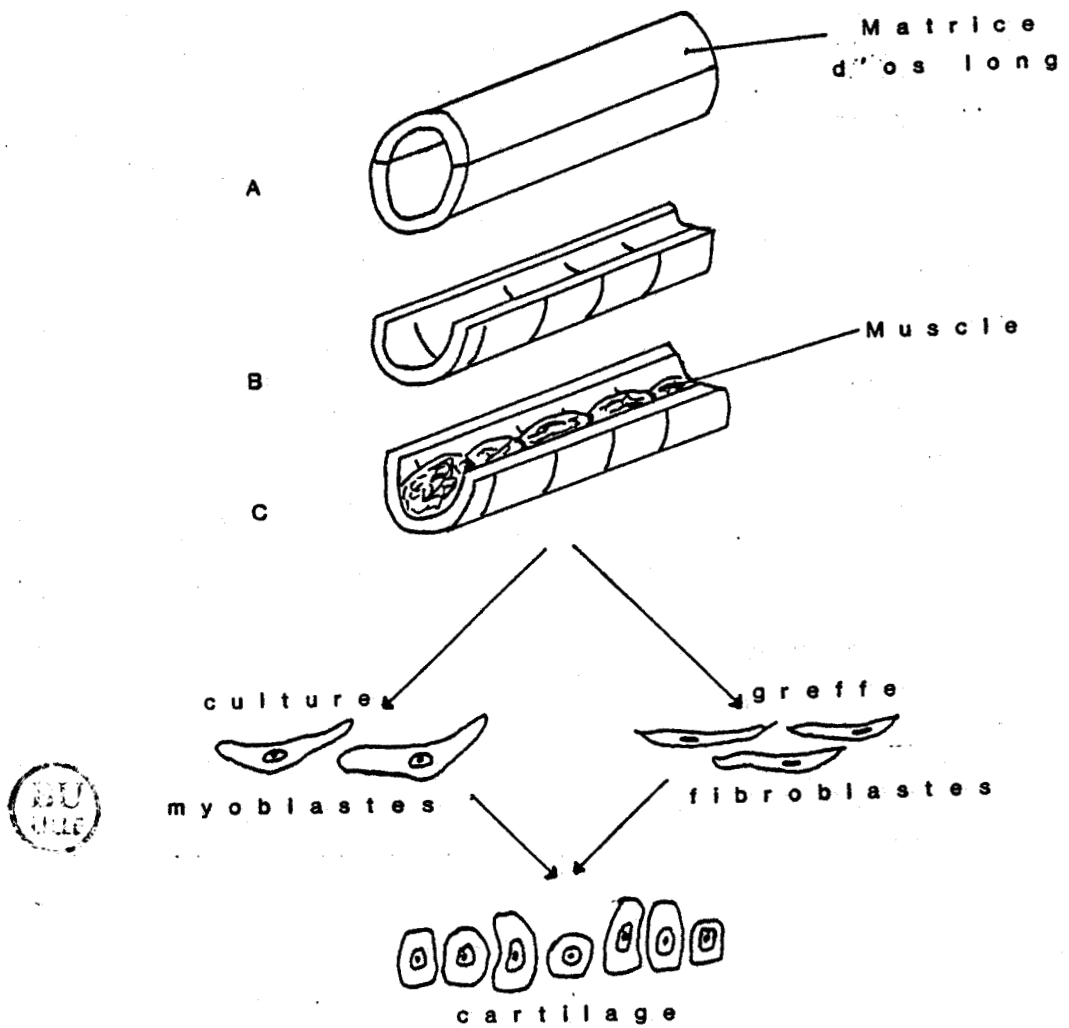


FIG.1 : Illustration de l'expérimentation d'URIST : A : Un fragment d'os long est déminéralisé, il est soumis à une extraction par le chloroforme et coupé en deux selon son grand axe. B: des fentes sont réalisées au scalpel. C; la gouttière ainsi formée est emplie de morceaux de muscles. L'ensemble est soit mis en culture soit greffé dans un muscle abdominal. Dans les deux cas des chondroblastes se différencient.

se fragmente, ce qui met en relation et les prolongements et les vésicules avec les plasmolèmes des améloblastes. Il semble que les modifications de la lame basale et surtout le déplacement des vésicules odontoblastiques matérialisent le transfert des informations d'un tissu vers l'autre.

Le rôle exact de la membrane basale à la jonction épithélio-mésenchymateuse n'est pas encore défini. KALLENBACH et PIESCO (1979) constatent son omniprésence chez les vertébrés : rat, chat, Rana, Hyla, Requin. Les relations étroites des tissus se concrétisent par l'accumulation de matériel extracellulaire entre les odontoblastes et la membrane basale : " l'étape suivante est caractérisée par l'apparition de prolongements préaméloblastiques qui pénètrent dans la dentine à travers la membrane basale ".

KARCHER-DJURICIC (1979) et Coll., à la suite d'expériences d'association isochronales et hétérochronales entre organe de l'émail et pulpe suggèrent "que la différenciation des odontoblastes est initiée par la membrane basale".

Les études de HAY et REVEL (1969) sur le développement de la cornée d'embryon de poulet constituent une observation importante sur le rôle joué par les MEC au cours de la morphogenèse ; elles ont révélé les relations étroites qui existent entre la synthèse de l'hyaluronate et le déplacement ou la multiplication cellulaire et celles qui existent entre la disparition de l'hyaluronate et la différenciation cellulaire.

L'existence dans les MEC de facteurs capables d'induire la chondrogenèse dans un mésenchyme banal a été démontrée par URIST en 1970. Il situe ces facteurs (bone morphogenetic protein BMP) dans la substance protéinique qui accompagne le collagène des matrices d'os long de souris.

Des morceaux d'os longs, déminéralisés et lyophilisés, coupés en hémicylindres et réassemblés autour de portions de muscles embryonnaires, sont greffés dans la musculature abdominale de souris. Après huit jours, les myoblastes et les fibroblastes se différencient en chondroblastes qui forment du cartilage (HUGGINS et URIST 1970).

Un facteur ostéogène existe dans les matrices extracellulaires de dentine MECD. En 1971 URIST implante dans le muscle un fragment de dentine déminéralisée. Après 10 jours, les cellules mésenchymateuses produisent du cartilage et de l'os (woven bone). Après 20 jours cet os se résorbe pour céder la place à de l'os lamellaire renfermant de la moëlle (Fig.1).

HALL (1962) retrouve ce facteur ostéogène dans la lame basale produite par les tissus épithéliaux. Le composé protéinique, isolé, possède un pouvoir inducteur suffisant vis-à-vis de mésenchyme pour y déclencher la formation d'os.

L'étude biochimique des composants des MEC aboutira sans nul doute à la compréhension de différents phénomènes biologiques observés, mais dont les mécanismes de production restent encore ignorés. Ainsi on constate "in vitro" que les glycosaminoglycanes sont étroitement associées à la membrane cellulaire et qu'elles existent également en quantités importantes dans les MEC. On a démontré par exemple, les interactions entre l'héparine sulfate et l'hyaluronate et la surface cellulaire. On peut estimer que par le truchement d'interactions avec d'autres macromolécules soit extra cellulaires, soit de la surface cellulaire, les glycosaminoglycanes jouent un rôle dans la constitution des revêtements cellulaires et aussi dans la composition du substrat ce qui est sans doute fort important pour le comportement des cellules.

La fibronectine est la protéine la mieux connue parmi les composants extracellulaires. Sans être l'unique facteur déterminant les propriétés des MEC, elle se trouve impliquée dans chacune de leur interactions.

Pour HAY (1981) les résultats des cultures "in vitro" et l'observation de la morphogenèse permettent de constater que les MEC jouent un rôle déterminant dans cinq événements de la physiologie cellulaire :

- l'organisation du cytosquelette,
- la cytodifférenciation,
- le contrôle du développement,
- l'adhésion et la migration,
- la liaison et la répulsion des molécules.

Ainsi donc on voit remis en cause le concept antérieur de la MEC composée de matériaux stables, soulignant les épithéliums ou entourant les cellules conjonctives, inerte et servant de support figé aux tissus. Nous savons que le dialogue est permanent entre les cellules et les matériaux qu'elles ont formé. Ce dialogue peut même être enregistré ; dans ce cas, les matrices jouent un rôle mémorique: elles sont capables de restituer des ordres reçus plusieurs dizaines d'années auparavant.

L'étude expérimentale de la formation des tissus minéralisés met en évidence le rôle des matrices dans la cytodifférenciation et fait apparaître la parenté entre deux tissus, par exemple, la dentine et l'os.

La dentine, pour beaucoup, évoque un tissu qui, à la différence de l'os, est parcouru par les procès odontoblastiques et ne renferme pas de corps cellulaires ou de vaisseaux sanguins.

Ces critères s'appliquent exactement aux tissus de l'homme et à ceux des mammifères supérieurs, mais ils ne s'appliquent pas à tous les vertébrés. Ainsi on trouve chez des vertébrés inférieurs aux tétrapodes, connus sous des formes fossiles, un certain nombre de tissus durs qui sont tout à fait analogues à des dents, dont il est d'ailleurs difficile de les différencier et que l'on

appelle odontodes ou "dermal teech" se développant à partir du derme, sur tout le corps, bien avant que les machoires n'existent (ORVIG, 1967). L'origine de la dentine est mésodermique ; elle se développe d'une façon centripète à partir de la papille dermique (ou de la papille dentaire). L'os est aussi une production du mésoderme. Cette origine commune rend quelquefois difficile la classification de ces deux tissus dans un contexte différent. Si on considère par exemple l'exosquelette des vertébrés primitifs, l'os nous semble tout à fait comparable à la dentine rencontrée dans les dents. Pourtant les plaques dermiques sont la base des os membraneux des vertébrés plus spécialisés, il s'en suit que les plaques dermiques doivent être considérées comme des os primitifs (BRADFORD, 1967).

Sans que l'on puisse démontrer la filiation entre l'os et les différents types de dentine on a l'impression, en partant de l'ostéodentine, puis de la vasodentine et de la plicidentine d'aboutir à un tissu hautement spécialisé : l'orthodentine qui est nettement différente de l'os. Pourtant le schéma d'élaboration est le même pour toutes les dentines et d'ailleurs comparable à celui de l'os. On peut penser qu'en plus des informations nécessaires à l'élaboration de la structure de l'ostéodentine, de la vasodentine et de la plicidentine il existe pour l'orthodentine un facteur morphogénétique réalisant un système de canalicules parallèles allant de l'ail vers la pulpe.

La conséquence en est, que d'une perturbation sévère infligée au cours de l'élaboration des tissus minéralisés, peut survenir un tissu néoformé qui emprunte en même temps des caractères propres à la dentine et d'autres propres à l'os.

Notre étude expérimentale relate les effets "in vivo" obtenus sur les tissus environnants ou associés par des matrices extracellulaires d'os, de dentine ou d'email.

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LA FORMATION DES TISSUS MINERALISES :
MISE EN EVIDENCE DU ROLE MNEMONIQUE DES MATRICES EXTRA-CELLULAIRES

Introduction :

Matériel et méthodes :

- A - Préparation des matrices extra-cellulaires P -8-
- B - Réalisation des greffes.

PREMIERE PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE L'HISTOGENESE
OBTENUES A PARTIR DE MATRICES EXTRA-CELLULAIRES DE DENTINE (MECD) ET D'OS
(MECO)

Chapitre I : Greffe de MECD dans le tissu conjonctif chez la souris. P -11-

Résultats :

- 1 - Tolérance
- 2 - Minéralisation
- 3 - Examen histologique.
Pénétration cellulaire dans la matrice
Remaniement des greffons.

Chapitre II : Greffe de MECD dans le tissu conjonctif chez l'homme. P -12-

A - Résultats : P -13-

- 1 - Tolérance
- 2 - Suites opératoires
- 3 - Examen local, radiographie

B - Discussion des chapitres I et II. P -14-

C - Conclusion P -19-

DEUXIEME PARTIE :

PRODUCTION DE TISSU MINERALISE PAR GREFFE DE MATRICES ASSOCIEES D'OS
ET DE DENTINE.

Chapitre I : Greffe dans le tissu conjonctif P -21-

- A - Présentation de l'expérience
- B - Résultats

C - Discussion	P -22-
4 - Ostéogenèse	P -22-
5 - Cémentogenèse	P -23-
6 - Dentinogenèse	P -25-
7 - Chondrogenèse	
D - Conclusion	P -28-

Chapitre II : Greffe dans le tissu osseux.

A - Résultats
1 - Fibrillogenèse
2 - Ostéogenèse
3 - Dentinogenèse
B - Discussion

TROISIEME PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE
L'HISTOGENESE OBTENUES A PARTIR DE MATRICES EXTRA-CELLULAIRES
D'EMAIL (MECE).

Introduction	P -31-
A - Greffe de MECE dans le tissu osseux de la voûte crânienne	P -33-
1 - Méthode	
2 - Résultats	
3 - Discussion	
B - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à du mésenchyme de la papille dentaire.	P -34-
1 - Description de l'expérience	
2 - Résultats	
3 - Discussion	P -35-
4 - Conclusion	P -38-

C - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire.

P -39-

1 - Description de l'expérience

2 - Résultats

a - Modification de la MECE

b - Fibrillogenèse

c - Osteogenèse

d - Dentinogenèse

e - Amélogénèse

3 - Discussion

P -41-

4 - Conclusion

P -44-



QUATRIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE TISSU CONJONCTIF ET LA MECE INACTIVEE PAR LA CHALEUR

P -45-

A - Description de l'expérience

B - Résultats

C - Discussion

P -46-

CINQUIEME PARTIE :

INTERACTION ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS DE TISSU EPITHELIAL.

A - Expérimentation

1 - Epithélium vivant

2 - Epithélium dévitalisé

B - Résultats

P -47-

C - Discussion

D - Conclusion

P -49-

SIXIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS INORGANIKES.

P -50-

A - Expérimentation

B - Résultats

C - Discussion

P -50-

CONCLUSION GENERALE

P -53-

MATERIEL ET METHODES

PREPARATION DES MATRICES EXTRACELLULAIRES :

Les os membraneux de la voûte crânienne de l'homme, ou bien de la souris fournissent les MEC.

L'émail et la dentine proviennent de dents humaines fraîchement extraites chez des sujets jeunes ; elles sont immédiatement immergées dans du sérum physiologique et stockées au congélateur à - 20°C. Après extirpation de la pulpe, les dents sont débarrassées du ciment et des fibres parodontales avec un scalpel. Tous les types de dents des deux arcades sont utilisées à l'exclusion des dents déciduales. La durée de la congélation est réduite au temps minimum mais peut cependant varier de 24 heures à plusieurs mois selon les besoins.

Avec des pinces coupantes les couronnes sont séparées des racines, puis chaque partie est morcelée en petits cubes d'environ 1 millimètre de côté, rassemblés selon leur origine : émail, dentine coronaire, dentine radiculaire.

La méthode de HUGGINS, WISEMAN, REDDI (1970) a été exclusivement utilisée pour la préparation de toutes les matrices.

Les sels minéraux sont extraits par une solution d'acide chlorhydrique à 0,5 N, à raison de un litre par gramme de substance à la température du laboratoire (19° à 25°C). La solution est continuellement agitée et renouvelée chaque heure pendant trois heures.

Les matrices ainsi obtenues sont lavées à l'alcool 95°, puis stérilisées à l'eau saturée de phéno pendant 30 minutes. Le phéno est extrait par l'éthanol à 70°. La réhydratation se fait à l'eau bidistillée stérile pendant 30 minutes, enfin la lyophilisation permettra la conservation des matrices déminéralisées à la température ambiante.

Avant leur utilisation les matrices sont réhydratées pendant 24 heures à l'eau bidistillée stérile.

La quantité de sels minéraux résiduels est négligeable :

- le contrôle radiographique ne permet pas de les mettre en évidence,
- leur présence n'est pas décelable sur les coupes étudiées au microscope électronique,
- la recherche du calcium par absorption atomique dans divers échantillons nous donne les résultats suivants :

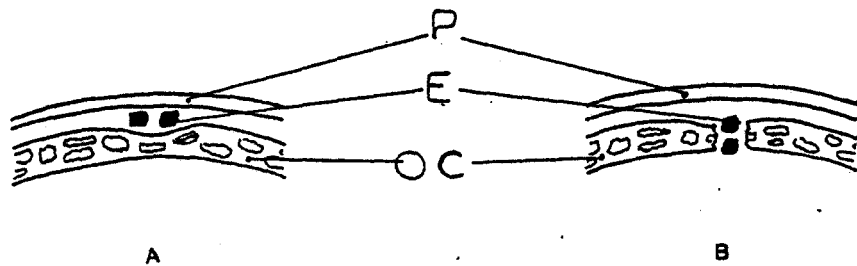


FIG.2 : Deux sites de transplantation :

A - après incision de la peau, les transplants sont déposés sur la voûte osseuse.

B - après trépanation, les transplants sont déposés dans l'espace diploïque de l'os crânien.

P - Peau

E - Transplants

OC - Os crânien.

TABLEAU I

N° d'échantillon	1ère Mesure	2ème Mesure
978	0,9	0,0
980	0,2	0,4
982	0,0015	0,0



Contrôle histologique :

Des échantillons de matrice déminéralisée, d'os, de dentine et d'émail ont été préparés pour l'observation histologique par inclusion dans la paraffine, puis sectionnés à $0,5\mu$ et colorés par le rouge nucléaire solide et le picro indigocarmin.

La matrice d'émail montre l'alignement géométrique de la trame organique vide des prismes d'émail. Aucun corps cellulaire n'est visible.

La matrice de dentine présente une structure rectiligne ; les canalicules dentinaires, apparaissent vides, et quelques rares débris cellulaires sont visibles à la périphérie.

A l'intérieur de la matrice osseuse les emplacements lacunaires des ostéocytes sont vides et quelques rares débris cellulaires persistent.

Réalisation des greffes :

Les greffes sont réalisées sur la souris. Les sujets, mâles ou femelles sont issus d'une lignée consanguine ancienne (6 ans) de la souche SWISS albinos.

Les greffons sont placés soit seuls, soit en association dans différents sites :

- espace sous-cutané au sommet du crâne ; l'espace libre y est réduit ce qui empêche la migration ou l'accrolement des greffons et maintient réunis les éléments associés.
- espace intramédullaire des os de la voûte crânienne après trépanation à l'aide d'un trépan de dentiste pour tenons intradentinaires. FIG. 2

Toutes les interventions sont pratiquées sous anesthésie générale à l'éther.

Les germes dentaires sont prélevés au stades néonataux de deux à sept jours.

La durée du temps d'implantation varie de sept à trente jours. Les greffons sont alors prélevés avec les tissus environnants.

Une nouvelle étape de déminéralisation par la technique de HUGGINS et Coll. s'avère nécessaire avant la préparation pour l'étude histologique.

La fixation est obtenue par le BOUIN acétique durant trois jours, l'inclusion est réalisée dans la paraffine. Les coupes de 5μ sont colorées par le rouge nucléaire solide et le picrocindigo-carmin.

PREMIERE PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE L'HISTOGENESE
OBTENUES A PARTIR DE MATRICE EXTRA-CELLULAIRE DE DENTINE MECD ET D'OS
MECO.

Des greffes de la matrice extracellulaire de dentine MECD ou d'os MECO ont été réalisées chez l'homme et chez la souris. Elles sont à l'origine de modifications cellulaires et tissulaires chez l'hôte.

Grefte MECD dans le tissu conjonctif.

Des morceaux de MECD sont placés dans le tissu conjonctif situé entre la voûte crânienne et la peau de 20 souris.

Des implants de MECD sont insérés sous la gencive dans l'espace créé par des poches parodontales; chez l'homme.

Souris

Dans un premier lot A de 5 souris, chacune a reçu cinq greffons qui ont été récoltés douze jours plus tard.

Dans trois autres lots BCD de 5 souris, chacune a reçu également cinq greffons qui ont été recueillis trente jours plus tard.

Résultats - Tolérance

Au moment du prélèvement nous n'avons noté aucun phénomène de rejet sur les vingt souris receveuses. La tolérance est donc très bonne. Il n'y a pas de réactions inflammatoires visibles, l'incision cutanée est parfaitement cicatrisée.

Minéralisation

Dans la série A les greffons sont prélevés douze jours après leur insertion. Ils sont tous reminéralisés et, malgré la décalcification par l'acide acétique, le découpage au microtome s'est avéré délicat.

Dans les séries BCD, les greffons sont prélevés trente jours après l'intervention. Ils sont moins opaques aux rayons X, la préparation histologique s'en trouve facilitée.

Histologie

L'étude en microscopie photonique confirme la très bonne tolérance des tissus de l'hôte pour les greffons.

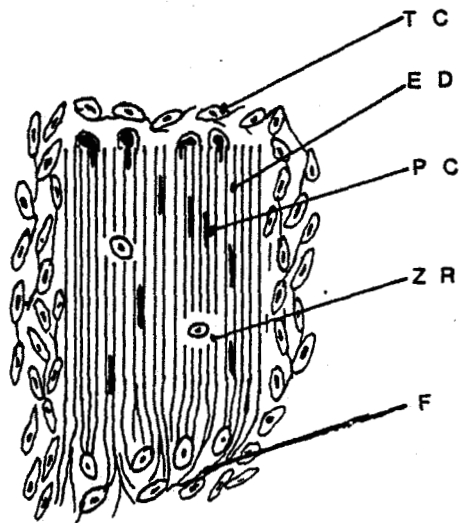


FIG.3 : Rapports entre le tissu conjonctif hôte et un greffon de matrice de dentine

ED - Greffon de dentine,

F - Fibres néoformées unissant le greffon de dentine au tissu conjonctif,

PC - Pénétration des cellules du conjonctif dans les canalicules dentinaires

TC - Tissu conjonctif-hôte,

ZR - Zône de remaniement de la matrice de dentine autour des cellules conjonctives qui l'ont envahie.

- Rapports entre les tissus -hôtes et le greffon (FIG. 3)

Les tissus entourant les explants de MECDs s'accommodent très bien du voisinage de ce corps étranger et y adhèrent intimement, se développant même dans les brèches de la dentine. On constate que la zone de démarcation entre le greffon et le tissu environnant est parfaitement rectiligne : il n'y a pas d'image de résorption de la dentine.

- Pénétration cellulaire.

Presque tous les explants montrent une pénétration des cellules du tissu conjonctif à l'intérieur des canalicules dentinaires. Ce phénomène se produit soit dans un contexte de tissu conjonctif normal, soit en regard d'une zone où le tissu conjonctif devient plus dense. Seuls des noyaux très étirés sont visibles à l'intérieur des canalicules.

- Remaniement des greffons.

Un seul greffon présente des lacunes sous forme de géodes octaédriques qui sont des zones de déminéralisation et de lyse de la matrice.

Les autres greffons présentent une structure normale mais ils subissent des modifications importantes à leur extrémité, là où les canalicules dentinaires ont été sectionnés transversalement au cours de la préparation. En effet, l'orientation jusque là rectiligne des "tubuli" s'infléchit comme si la matrice acquiescrait de la scuplesse, et ses fibres entrent en continuité avec les fibres du tissu conjonctif. Les explants des groupes BCD montrent une fibrillogenèse beaucoup plus importante que les explants du groupe A.

Nous n'avons pas observé d'ostéogenèse.

Homme - Opérations.

Dix cas ont été traités :

- Deux présentent des lésions parodontales à trois parois :

une incisive centrale supérieure laissant apparaître un cratère dégageant la racine, coté mésial, sur les trois quarts de la longueur.

une incisive centrale inférieure, présentant une poche infraosseuse permettant d'introduire une sonde jusqu'à l'apex.

Pour les autres cas, il s'agissait de molaires supérieures présentant des lésions à deux parois (6 cas) et à une paroi (2 cas).

La technique opératoire a été celle du classique lambeau périosté : incisions de décharge, suppression de la face interne de la poche et de l'attache épithéliale par incision à biseau interne, réclination du lambeau, ablation du tissu sectionné, curetage du tissu de granulation. Détartrage et polissage de la racine, ajustage du lambeau, suture et pansement chirurgical.

Dans deux cas nous nous sommes contentés d'une gingivectomie pour mettre à nu la lésion et insérer la MECD après un curetage soigneux.

Il n'y a pas eu de remodelage osseux, mais une simple régularisation des bords de la cavité lorsqu'ils étaient irréguliers et dans un cas un amincissement, coté externe, pour supprimer un relief osseux trop saillant.

Les interventions ont été effectuées sous couverture antibiotique en l'occurrence Dalacine 150 mg, quatre gélules par jour pendant cinq jours.

Résultats :

Tolérance :

La tolérance est bonne, un seul patient a accusé après la pose du pansement chirurgical une sensation de cuisson qui a duré quelques minutes.

Suites opératoires :

Nous avons revu nos patients à neuf jours, un mois, six mois, un an, un an et demi, et trois ans après l'intervention ; il n'y a jamais eu de suites opératoires.

Examen local :

Au neuvième jour après l'ablation du pansement chirurgical, la gencive présente une apparence normale, exempte d'inflammation. Nous n'avons jamais constaté de phénomènes d'intolérance ou de rejet du corps étranger inséré.

Radiographie :

Les radiographies de contrôle prises trois semaines après l'intervention ne permettent pas de mettre en évidence une réparation osseuse. Les racines dentaires conservent leur aspect normal, sauf une incisive inférieure qui a présenté un début de rhysalyse.

Après dix huit mois, les radiographies indiquent que le volume des poches osseuses a été réduit de moitié par la formation de tissu dur en quantité limitée

Discussion

L'insertion de MECD au sein du tissu conjonctif déclenche des modifications d'une part dans le milieu receveur et d'autre part dans l'explant lui-même. Nous discuterons successivement de la tolérance, de la minéralisation, de la pénétration cellulaire, **et de la fibrillogenèse.**

Tolérance

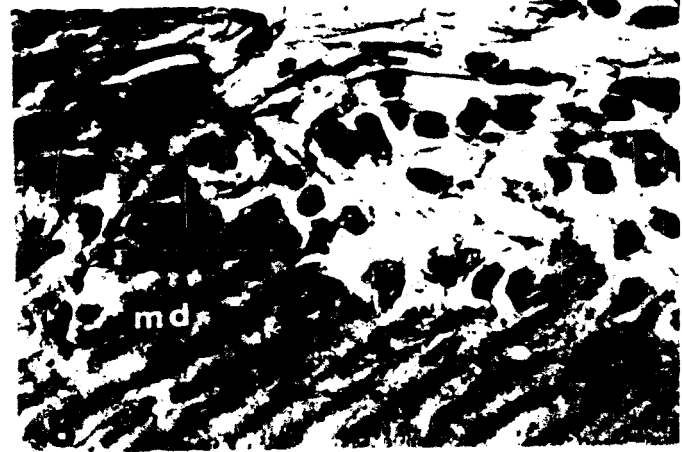
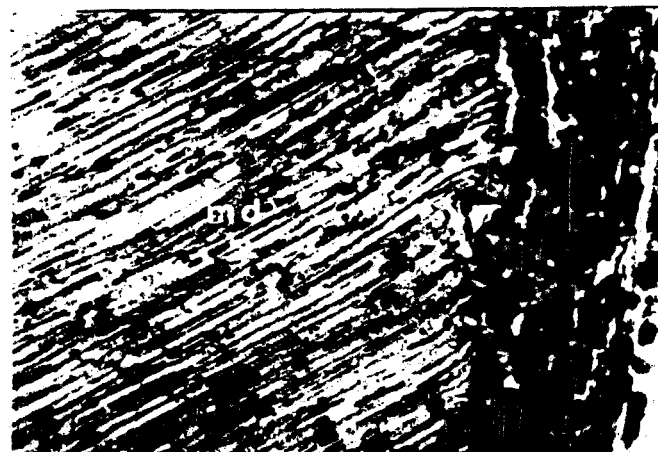
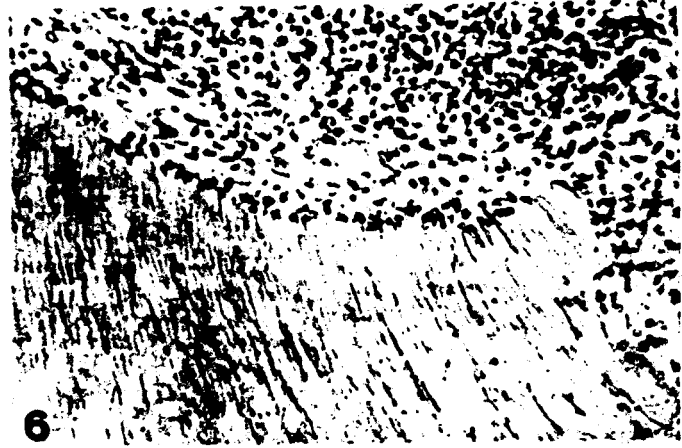
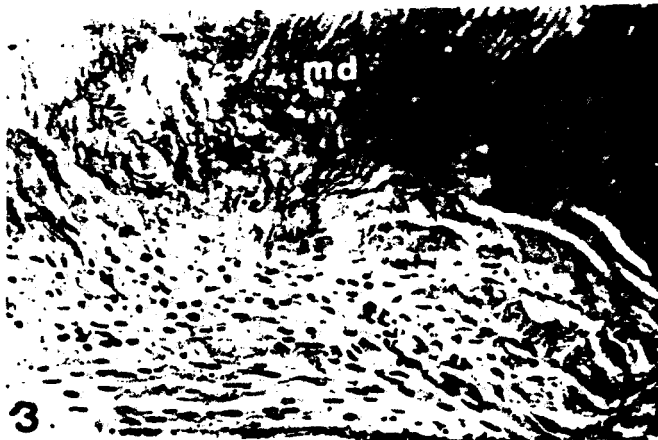
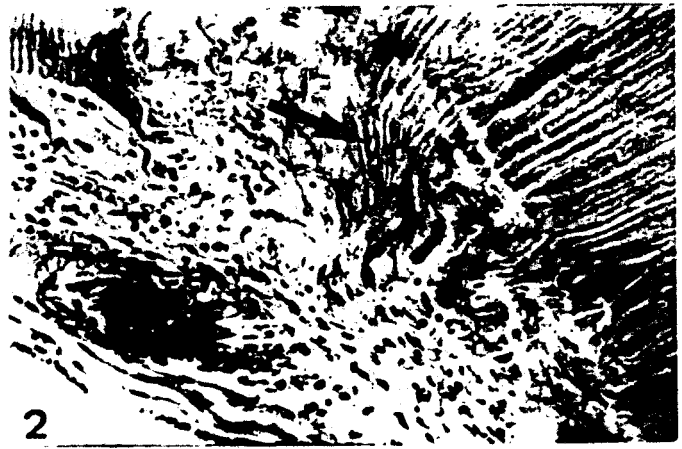
La tolérance est un fait remarquable parce que d'une part la MECD est exclusivement composée de protéines et que d'autre part, pour la souris, la dentine greffée provient d'une autre espèce. Pour l'homme, les explants sont hétérologues, issus de donneurs différents, puisque chaque greffe est composée de plusieurs fragments de dentine.

Ces observations sont en accord avec celles de BANG et URIST (1967) de REGISTER et Coll. (1972) et de KNUDSEN et BANG (1974) qui ne signalent pratiquement pas de phénomènes de rejet.

Au cours de toute notre expérimentation le phénomène de sclérose, s'apparentant au rejet, ne s'est produit qu'une seule fois. Les réactions inflammatoires ou infectieuses (trois cas) ont été rapidement refroidies par l'administration d'une seule dose d'antibiotique (pénicilline chez la souris) le lendemain de l'intervention. Ces cas ont été confondus avec les autres cas normaux puisqu'ils étaient devenus comparables. Ces réactions inflammatoires ont eu probablement pour cause une faute de technique opératoire : l'asepsie n'étant, bien sûr, que relative au cours de l'intervention.

L'absence de phénomènes de rejet imputables aux réactions d'immunologie pourrait être en partie expliquée par le traitement préparatoire imposé aux explants : acide chlorhydrique, alcool, phénol, lyophilisation. Il n'en demeure pas moins que les protéines ne sont pas complètement dénaturées puisqu'elles exercent une action sur le milieu environnant.

La déminéralisation par HCL serait un facteur important pour la tolérance de l'explant par une espèce différente. En effet, l'implantation d'un fragment hétérologue de matière minéralisée provoque une réaction inflammatoire importante s'achevant par un phénomène de rejet ou bien de sclérose. Ceci peut s'expliquer par le fait que la première tâche d'un tissu receveur en face d'un implant de tissu dur, non traité, est de le déminéraliser par le processus inflammatoire, puis surviennent le rejet, la sclérose ou bien la lyse de la matrice résiduelle.



BU
LILLE

PLANCHE I

Grefe de matrice extracellulaire de dentine MECD dans le tissu conjonctif.

Au contact du tissu conjonctif la MECD subit d'importantes modifications.

- FIG. 1-2 : Les canalicules dentinaires perdent leur rectitude et deviennent sinueux. Le réseau fibrillaire ainsi formé s'unit aux fibres du tissu conjonctif. A l'intérieur du transplant des lacunes se sont ouvertes (flèches) et des zones de densification apparaissent dans le tissu conjonctif ; il existe un îlot de matrice qui représente soit une partie détachée de l'explant soit une néoformation (1 X 60 - 2 X 100)
- FIG. 3 : Des cassures transversales indiquent que des morceaux de matrice (flèches) peuvent s'isoler et migrer éventuellement dans le tissu conjonctif. (X280)
- FIG. 4 : (Aggrandissement de la microphoto 2). Les fibres de la MECD sont en continuité avec les fibres du tissu conjonctif. (flèches) (X440)
- FIG. 5 : La présence d'amas épithéiliaux dans le tissu conjonctif peut entraîner un remaniement global de la MECD. (X60)
- FIG. 6-7-8 : L'invasion des canalicules dentinaires par les cellules du tissu conjonctif est souvent massive : les noyaux des cellules sont visibles très loin à l'intérieur des tubuli. Des modifications importantes de la MECD surviennent autour des cellules migratrices. (6 X 100 - 7 X 440 - 8 X 1000).
- md : matrice de dentine
tc : tissu conjonctif

L'action des agents chimiques : HCL, alcool, phénol, suivie de l'action physique de la lyophilisation entraîne la dénaturation des protéines ce qui atténue et même supprime les réactions immunologiques HUGGINS et Coll. (1970).

La présence d'un morceau de tissu dur, non traité, n'est tolérée que si l'implant est autologue. On peut en effet remarquer que des fragments d'os libres peuvent subsister longtemps (plusieurs années) dans le site d'une fracture sans subir de modifications ni montrer une tendance quelconque à participer à la réparation de la lésion.

En ce qui concerne la reminéralisation des explants nous avons montré par ailleurs (DECOOL 1981) qu'une matrice partiellement déminéralisée se reminéralisait facilement dans un site favorable ; à l'inverse une matrice parfaitement déminéralisée ne possédait qu'une aptitude très faible à la fixation des sels minéraux. En effet, il existe une différence fondamentale entre la formation d'un nouveau cristal d'apatite et l'accroissement d'un cristal existant.

Pénétration cellulaire : Planche I FIG. 6.7.8

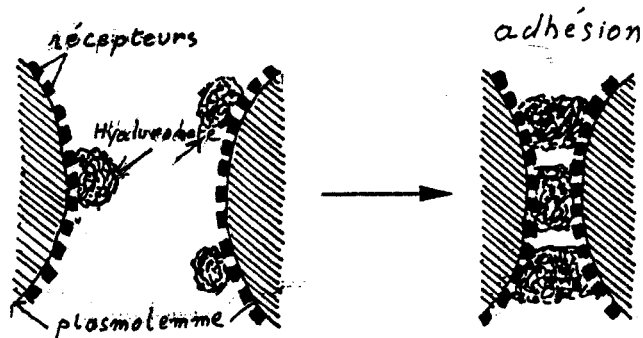
La pénétration des cellules du tissu conjonctif dans les canalicules dentinaires révèle le chimiotactisme des cellules du conjonctif pour les MECD. On connaît la propension normale du tissu conjonctif à envahir les espaces libres à l'intérieur d'un organisme : le simple fait de la multiplication cellulaire peut expliquer le phénomène. Pourtant la pénétration cellulaire dans des espaces aussi étroits (diamètre $\langle 0,9 \mu \rangle$ $2,5 \mu$) que les canalicules dentinaires soulève quelques questions sur les mouvements et les migrations cellulaires. Sous quelle incitation se produisent-ils? Quel est le mécanisme qui préside aux déplacements?

Certaines observations (DECOOL 1983) montrent que le tissu conjonctif en culture oriente son développement vers les MECD placées dans son voisinage. L'examen histologique des cultures montre la présence de noyaux cellulaires à l'intérieur des canalicules de dentine, ce qui met en évidence le rôle attractif des MEC sur les cellules conjonctives.

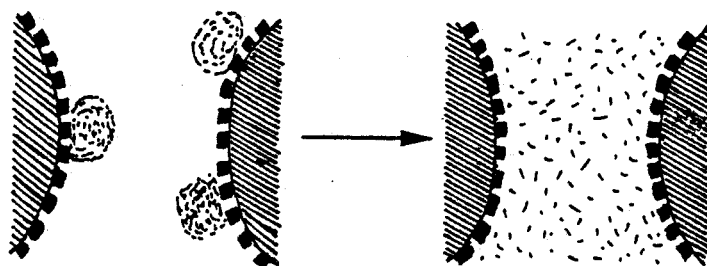
Au cours du développement, la formation d'un tissu ou d'un organe implique un comportement particulier des cellules qui les incite : à se multiplier, à se déplacer, à se reconnaître, à changer de forme et adhérer entre elles. A chacune des étapes de la morphogenèse l'interaction des macromolécules des MEC et de la surface externe de la cellule peut être démontrée.

Les macromolécules les plus particulières des MEC sont les glycosaminoglycanes GAG. Elles existent sous la forme de chaînes : les protéoglycanes. A côté des protéoglycanes, la fibronectine représente le constituant le mieux connu des MEC.

A - Sans traitement



B - + HYALURONIDASE



C - Hyaluronate en excès

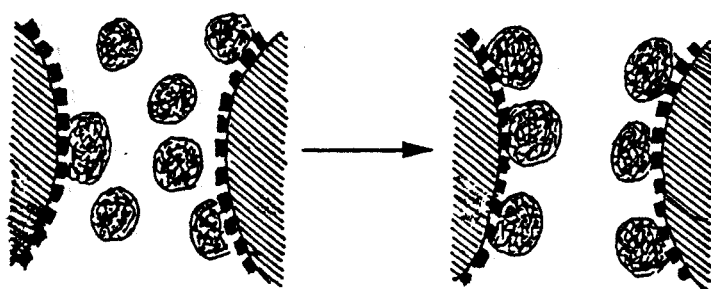


FIG. 4 : Rôle de l'hyaluronate dans l'aggrégation des cellules.

- A - les ponts d'hyaluronate endogène de la surface cellulaire unissent les récepteurs des cellules voisines.
- B - la dégradation de l'hyaluronate par l'hyaluronidase empêche l'aggrégation.
- C - En excès l'hyaluronate occupe chaque récepteur et rend impossible l'aggrégation (d'après TOOLE B.P. 1982).

Les membranes basales des épithéliums, analogues aux MEC, renferment 85% de sulfate d'héparine et 15% de sulfate de chondroïtine -(LEMKIN et FARQUHAR, 1981; LINKER et Coll., 1981 ; PARTHASARATHY et SPIRO, 1981). Le sulfate d'héparine et la fibronectine de la surface cellulaire permettent l'attachement au substrat, le sulfate de chondroïtine et l'hyaluronate en s'accumulant dans l'environnement affaiblissent la force d'adhésion ce qui est indispensable pour le mouvement cellulaire.

L'aggrégation des cellules dépend, d'une part de l'hyaluronate endogène (surface cellulaire) et d'autre part de l'hyaluronate exogène (celui du milieu de culture (UNDERHILL et TOOLE 1981). L'hyaluronate de surface de la paroi cellulaire peut être dégradé par les enzymes, et, si par ailleurs on ajoute un excès d'hyaluronate dans le milieu le phénomène d'aggrégation cellulaire est inhibé. Ceci s'explique parce que le plasmolème peut présenter trois possibilités de liaison avec l'hyaluronate. FIG.4.

Au cours de la migration cellulaire une forte concentration en hyaluronate empêche les cellules de s'agglutiner, ce qui facilite les déplacements cellulaires, et empêche également les interactions de reconnaissance qui déclenchent une immobilisation précoce et la différenciation.

Le mouvement cellulaire se produit par phases séquentielles : attachement puis détachement du support. Deux constituants des GAG interviennent alors :

- 1 - la fibronectine : les sites d'attachement sont riches en fibronectine (CULP 1979),
- 2 - le sulfate d'héparine, identifié comme le matériel abandonné par les cellules le long de leur trajet. Les plus anciens contiennent des quantités plus importantes d'hyaluronate.

L'attachement au substrat serait donc réalisé d'une part par le sulfate d'héparine de la surface cellulaire et de l'autre par la fibronectine de l'environnement. La rupture du facteur d'adhésion, nécessaire au mouvement cellulaire implique la production d'une grande quantité d'hyaluronate et de sulfate de chondroïtine.

Cette hypothèse découle de trois observations :

- 1 - Les ovules d'hamster qui s'attachent fermement au support (en culture) présentent moins d'hyaluronate à leur surface que la variété d'ovules d'hamster qui restent libres. (KRAEMER et BARNHART 1978 ATHERLY 1977).

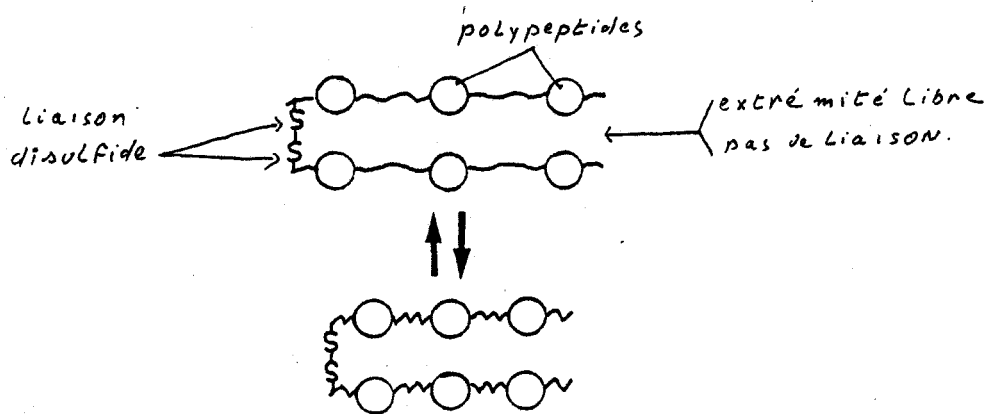


FIG. 5 : Structure d'ensemble probable de la fibronectine. Il semble que le fibronectine renferme des sous-unités de disulfides liées avec des unités à structure de polypeptides. On suppose que ces unités globulaires sont unies par des zones de polypeptides non plissés qui peuvent se rétrécir ou se contracter sous l'influence des conditions d'ionisation. La fibronectine peut se lier à un grand nombre de cibles par exemple : le fibrinogène, la fibrine, le collagène, la gélatine, l'héparine et le sulfate d'héparine, les substrats de transglutaminase, la cellule, les bactéries, l'actine, le DNA, l'acide hyaluronique.

- 2 - L'étalement des cellules mésenchymateuses sur un gel de collagène est réduit si on ajoute, au gel, de l'hyaluronate (MIKUNI-TAKAGAKI et TOOLE 1980),
- 3 - Les chondrocytes modifiés par le virus de ROUS ne s'attachent pas à leur support en présence d'hyaluronate (MIKUNI-TAKAGAKI et TOOLE 1980).

Si l'hyaluronate permet la motilité cellulaire, le rôle de conduction dans les déplacements cellulaires est dévolu à la fibronectine. La fibronectine est sans doute le composant qui a été le mieux étudié parmi les constituants des MEC. Son rôle dans la migration cellulaire est précis. Ce que nous savons de la fibronectine résulte de l'observation de cultures; on ne peut que spéculer sur son action "*in vivo*". FIG. 5

C'est un composant de la surface cellulaire qui manifeste sa présence par la formation d'un faisceau de fibrilles autour des cellules. On la retrouve dans le milieu de culture sous forme de protéines solubles. Elle peut être mise en évidence "*in vitro*" sur le tracé du passage par où les cellules ont migré.

Son rôle est évident dans trois fonctions cellulaires :

- l'adhésion au milieu,
- l'étalement des cultures,
- la morphologie.

Dans les milieux de culture définis, le sérum est remplacé par le collagène. Les cellules s'attachent à ce support à condition que la fibronectine soit présente.

En favorisant l'adhésion la fibronectine facilite le développement cellulaire en monocouche, la motilité et l'alignement, et aussi des modifications cytosquelettiques.

L'action de la fibronectine se déroulerait de la façon suivante : la fibronectine forme des fibrilles orientées dans la direction du déplacement. On observe que ces fibrilles sont parallèles aux '*Leading lamellae*' des fibroblastes (HYNES 1981, DESTREE 1978), ce qui fait penser qu'elles ne sont pas étrangères à cette orientation, mais on se demande comment la fibronectine peut déterminer la polarisation cellulaire qu'implique la migration. Il peut être admis que, si l'asymétrie nécessaire au parcours a une autre origine, la fibronectine maintient la symétrie établie (GAIL, BOONE (1970), ALBRECHT-BUEHLER (1977) : en effet, les cellules suivent une direction assez constante. Si la fibronectine facilite l'adhésion cellulaire comment peut-elle en même temps favoriser le déplacement?

La réponse se trouve dans le dosage ; en effet, si d'un côté elle permet l'adhésion, d'un autre, pour des doses plus élevées, le plasmolème et le substrat sont saturés ce qui rend l'adhésion impossible et libère les cellules. Ce mécanisme est identique à celui proposé pour l'hyaluronate. Des mouvements cellulaires directionnels dirigés par la fibronectine ont été observés "*in vitro*", selon un gradient de concentration de la protéine (GAUSS-MULLER et Coll. 1980). Pour que les déplacements puissent s'effectuer, il faut qu'il existe une répartition différentielle des composants de la matrice soit dans l'espace, soit dans le temps.

Les cellules qui possèdent des récepteurs d'adhésion préférentiels pour la fibronectine seront détournés d'autres pôles d'attraction, et, puisque la fibronectine se présente sous la forme d'un arrangement fibrillaire selon un axe déterminé, le premier guidage s'établit par un simple contact : l'asymétrie du substrat oblige les cellules à s'aligner et à migrer selon le chemin tracé (WEISS 1961).

Ces études démontrent le rôle important joué par le substratum dans le comportement des cellules. La MECD renferme très probablement les composants protéiniques impliqués dans l'adhésion, la motilité et les déplacements cellulaires et qui déclenchent la chimiokinésie des cellules conjonctives. Il est vraisemblable que bientôt les chercheurs pourront décrire ces composants ce qui a déjà été fait pour le développement du glomérule du rein, (FROIDART et Coll. 1980) celui de la cornée chez oiseaux (MAYER et Coll. 1981) ou encore pour les migrations des cellules de la crête neurale (HYNES 1981).

Fibrillogenèse (planche I PHOTOS : 1.2.4)

La modification d'une partie de la structure rigide de la MECD qui acquiert une forme fibrillaire sinueuse, n'est pas la conséquence de la déminéralisation ; en effet, il faut que s'exerce, en outre, l'influence du tissu conjonctif, puisque les fibres néoformées se trouvent en continuité entre la matrice et le tissu conjonctif.

Nous sommes en présence d'une double réaction qui illustre le phénomène d'interaction entre une matrice et un tissu : il y a d'une part action de la matrice sur le tissu conjonctif, ce qui stimule la formation de fibres conjonctives, et d'autre part, action en retour du tissu conjonctif sur la matrice : il fournit le matériel nécessaire à la formation des fibres et agit sur les protéines de la matrice qu'il modifie.

Si nous nous référons à l'observation clinique, nous constatons que la fibrillogénèse, (suscitée chirurgicalement par le trauma opératoire), s'établit entre la dentine radiculaire, (ou bien le ciment) et le tissu conjonctif environnant ; la formation de fibres est stimulée par la déminéralisation superficielle de la racine au moyen de l'acide citrique. Ceci démontre que la matrice nue, c'est-à-dire, dépourvue de sa gangue minérale est rendue plus apte aux transformations et qu'en outre elle stimule la capacité fibrillogénique du tissu conjonctif. Quant à la nature de l'agent contenu dans la matrice et qui provoque la réaction des cellules conjonctives elle peut être envisagée comme un facteur physique, ou bien, plus vraisemblablement comme un facteur protéinique accolé ou faisant partie du collagène ou encore résidant dans la phase non collagénique de la matrice c'est-à-dire la substance fondamentale.

Notre observation se situe dans la ligne de GROBSTEIN, (1965) et démontre que selon le même mécanisme les fibres de collagène et les glycosaminoglycanes de la MECD renferment des informations que les cellules conjonctives savent utiliser. KONIGSBERG et HAUSCHKA (1965) ont attiré l'attention sur le fait que dans certaines interactions tissulaires l'action du mésenchyme peut se faire par le truchement du collagène produit par les fibroblastes. Il faut admettre que dans ce cas nous n'assistons pas à une interaction tissulaire, au sens strict, mais par matrice interposée.

Osteogénèse :

Dans notre expérimentation, l'absence de formation de tissu osseux ou cartilagineux n'est pas en accord avec les observations d'URIST (1971) et KNUDSEN (1974) qui ont signalé un accroissement important du volume de l'explant ainsi que la formation d'os. Il faut considérer que les conditions expérimentales sont différentes : URIST, par exemple, greffe des dents entières sur des animaux divers tels que : cobaye, lapin, chat, chien. Dans ce cas, au moins deux matrices différentes sont en jeu.

CONCLUSION

L'étude des greffes de dentine humaine déminéralisée a permis de montrer :

Chez la souris :

- l'excellente tolérance de ces greffes,
- une pénétration des cellules des tissus de l'hôte à l'intérieur de l'explant,
- les interactions MECD - tissu conjonctif aboutissant à l'établissement d'un réseau de fibres néoformées,

- il n'y a pas de formation de cartilage ni d'os.

Chez l'homme :

- la tolérance des greffes est bonne,
- il n'y a pas de douleurs postopératoires,
- la formation de tissu osseux n'est pas mise en évidence.

DEUXIEME PARTIE :

PRODUCTION DE TISSU MINERALISE PAR GREFFE DE MATRICES ASSOCIEES
D'OS ET DE DENTINE.



BU
LILLE

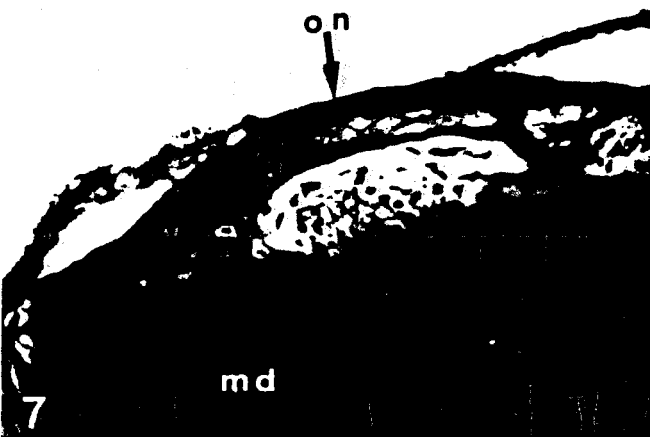


PLANCHE II

Greffe de matrice extra-cellulaire de dentine MECD et de matrice extra-cellulaire d'os MECO dans le tissu conjonctif.

- FIG. 1-2-3-4 : Ce type de greffe déclenche, outre la fibrillogénèse, de l'ostéogénèse sous forme de masses importantes entourant des groupes d'ostéocytes (flèches) (1 X 100 - 2 X 280 - 3 X 440 - 4 X 440)
- FIG. 5 : Les ostéocytes apparaissent assemblés par 4 ou 5 dans une lacune osseuse.
- FIG. 6 : Dans les zones où l'ostéogénèse est avancée les ostéocytes sont soit isolés ou par groupes de deux.(flèches) (X 100)
- FIG. 7-8 : On trouve également des bandes minces d'os (flèche noire) solidaires du transplant de dentine et ne comportant qu'une ou deux couches d'ostéocytes (flèches blanches) (7 X 100 - 8 X 1000).

md : matrice de dentine

on : os néoformé

tc : tissu conjonctif

:

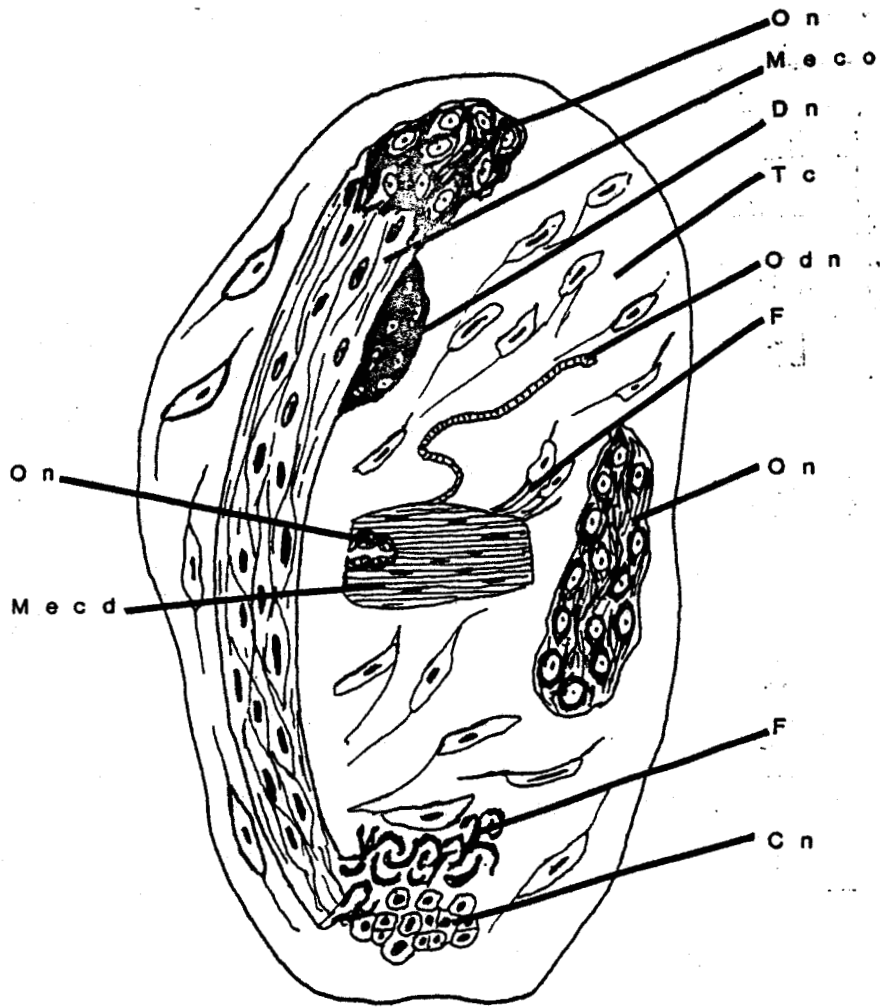


FIG. 6 : Greffe dans le tissu conjonctif de MECO et MECD associées.

- CN - cartilage néoformé
- DN - dentine néoformée
- F - fibrillogenèse
- MECD - matrice extra-cellulaire de dentine
- MECO - matrice extra-cellulaire d'os
- ON - os néoformé
- ODN - Orthodentine néoformée.
- TC - tissu conjonctif

Greffes de matrice extra-cellulaire de dentine en association avec la matrice extra-cellulaire de tissu osseux.

CHAPITRE I :

Dans le tissu conjonctif :

A - Présentation de l'expérience :

Les matrices extra-cellulaires de dentine MECD et les matrices extra-cellulaires d'os MECO utilisées pour l'expérimentation suivante ont subi la même préparation que précédemment ; elles sont implantées dans le tissu conjonctif sous-cutané au sommet du crâne de la souris. L'association se fait par simple juxtaposition des explants dans l'espace restreint qui les renferme ; ils restent accolés. Les greffons et le tissu environnant sont prélevés après 21 jours d'implantation.

B - Résultats :

Aucun phénomène d'inflammation ou de rejet n'a été observé.

Les greffons sont minéralisés au moment du prélèvement.

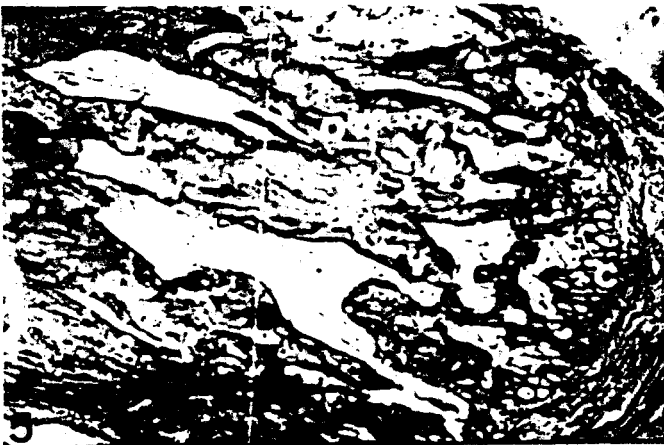
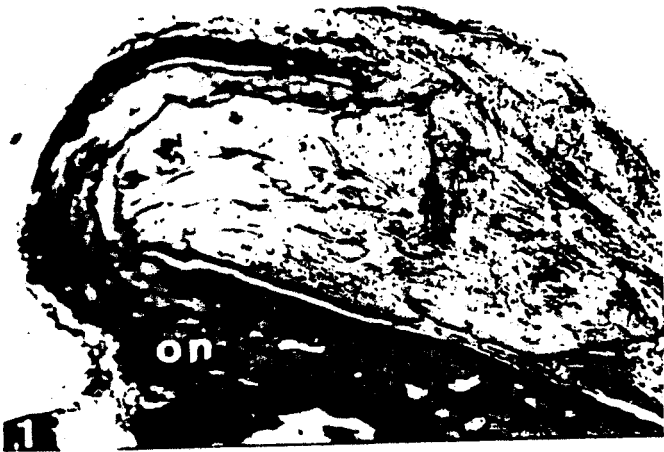
L'examen histologique révèle : que le tissu conjonctif entourant les explants d'os et de dentine présente un aspect normal ; il adhère intimement aux parois des greffons, il envahit les anfractuosités et les brèches de l'os et de la dentine. (FIG. 6)

Les cellules du tissu conjonctif pénètrent dans les canalicules dentinaires où seuls les noyaux sont visibles.

Un système de fibres s'est formé selon le grand axe des canalicules dentinaires et les fibres de la matrice osseuse ; il se trouve en continuité avec les fibres du tissu conjonctif. (planche II ph I.2)

A l'intérieur des explants de dentine, la structure dentinaire perd sa rigidité, devient ondulante et aboutit à une structure osseuse néoformée, caractérisée par la présence de corps cellulaires à l'intérieur du tissu dur : les ostéocytes. Certains corps cellulaires sont assemblés par deux ou trois à l'intérieur d'une capsule, ce qui pourrait faire penser à du cartilage, mais la densité de l'enveloppe minérale qui les entoure suggère plutôt une structure osseuse. La quantité de tissu formé reste limitée le plus souvent à une seule couche comprenant une rangée de cellules. (planche II ph. 5.6.7.8)

On remarque par ailleurs des sites de minéralisation dépourvus de structure comparable à celle des tissus durs : ce sont des dépôts minéraux ou bien des ostéoïdes.



BU
LILLE

PLANCHE III

Grefe de MECD et de MECO associées dans le tissu conjonctif (suite)

- FIG. 1-2 : Dans cette expérience la production d'os et de dentine représente une masse volumineuse où l'os semble envelopper la dentine.(1X60-2X280)
- FIG. 3-4 : La dentine prend une forme très contournée en large ruban. Cette néo-dentine engendre une fibrillogénèse active et les fibrilles la relie au tissu conjonctif (flèche) (3 X60 - 4 X 280)
- FIG. 5 : Outre la formation d'os et de dentine, du cartilage apparaît, et, bien que relié à l'os en plusieurs endroits, les deux formations restent distinctes, il ne s'agit pas en l'occurrence d'ossification enchondrale. (X 100)
- FIG. 6 : Une autre forme d'ossification procède de la pénétration cellulaire dans la MECD. Les cellules lysent à leur pourtour une petite partie de la matrice et puis forment une lamelle d'os.(flèches) (X 280)
- FIG. 7-8 : La dentine néoformée prend l'aspect d'un ruban fin aux circonvolutions multiples. C'est la présence d'amas épithéliaux qui en organisant la dentinogénèse aboutit à la formation d'orthodentine caractérisée par des caralicules bien parallèles.(flèches)(7 X100 - 8 X 280).

c : cartilage
dn : dentine néoformée
e : épithélium
md : matrice de dentine
on : os néoformé
tc : tissu conjonctif

Dans l'espace libre entre la MECD et la MECO, nettement séparées de l'une et de l'autre on observe la formation de barrettes de ciment.

A distance des implants se différencie une couche importante de cartilage vrai : la disposition des cellules indique qu'il s'agit d'un groupe isogénique coronaire. (planche III ph.5)

Le fait le plus remarquable est la production importante de dentine nouvelle. Elle se situe à distance de l'explant de dentine et se trouve par une extrémité en relation directe avec la MECO, tandis que l'autre extrémité reste libre dans le tissu conjonctif. Sa structure est analogue à celle de la dentine normale à cette différence près que les "tubuli" sont plus étroits donc moins apparents. Par endroits seulement la structure est plus confuse et donne à la dentine néoformée un aspect floconneux. Les odontoblastes sont visibles, le long de la zone de formation de la dentine ; ils ne présentent que rarement un arrangement palissadique. La dentine néoformée possède quelque fois une structure régulière et prend la forme d'une cuspide. (planche III ph.1.2.3.4.)

Enfin on remarque la présence de fines bandelettes de dentine, contournées, qui s'étendent dans le tissu conjonctif : une de leurs extrémités est libre, l'autre est en relation avec l'implant de dentine par un réseau de fibres. Ici la structure est également très régulière. (planche III ph.7.8)

Dans les zones de dentinogénèse on observe des petits amas de cellules ayant pris une coloration rouge intense et qui sont vraisemblablement des amas épithéliaux.

C - Discussion :

Nous ne mentionnerons que pour mémoire les résultats des greffes de MECO, isolées, dans le tissu conjonctif. En effet, ces implantations déclenchent une fibrillogénèse dense, issue du tissu conjonctif et qui entoure l'explant. Ces formes rappellent celles qui aboutissent à l'enkystement d'un corps étranger.

L'association des MECD et des MECO aboutit à des productions plus variées. Notre attention sera attirée par : l'ostéogénèse, la cémentogénèse, et enfin la dentinogénèse.

Ostéogénèse :

La formation du tissu osseux a pour origine des cellules conjonctives qui se différencient en ostéoblastes puis en ostéocytes. Ces deux types de cellules sont facilement reconnaissables dans les préparations histologiques : les premiers sont visibles à l'intérieur des matrices de dentine ; ils sont issus des cellules conjonctives qui ont envahi les

canalicules dentinaires, les seconds sont inclus au sein du tissu osseux néoformé situé à la périphérie de l'explant de dentine. (planche III (ph.6)).

Plusieurs auteurs ont obtenu auparavant des formations osseuses et cela à partir de trois types de matrices : dentine, émail, os. On remarque que dans ce cas les matrices greffées ne sont pas de type unique mais proviennent d'une partie d'organe ou bien d'un organe entier comprenant deux tissus associés : dentine et émail. Lorsque l'os a été greffé seul : URIST, 1970, NOGAMI et URIST, 1974, REDDI et ANDERSON, 1976, REDDI et Coll. 1977, NATHANSON et Coll. 1978, NATHANSON et HAY, 1980, WEISS et REDDI, 1981, l'explant est constitué par une matrice d'os évidée, puis remplie de myoblastes embryonnaires et greffée dans le tissu conjonctif. On remarque que ces greffes mettent deux types de cellules en présence de la MECO.

Les résultats obtenus par l'association MECD et MECO mis en rapport avec un type unique de cellules (conjonctives) sont probablement issus d'une double action : la première, celle de la matrice osseuse qui influence les fibroblastes avant leur pénétration dans les canalicules dentinaires ; la seconde, celle de la matrice de dentine. Nous retrouverons plus loin (III partie) avec un matériel différent des conditions expérimentales analogues produisant le même résultat.

Cémentogenèse :

L'obtention de barrettes isolées de ciment suggère que les cellules du tissu conjonctif se différencient en cémentoblastes. Or l'origine normale des cémentoblastes se situe exclusivement dans le tissu conjonctif du follicule dentaire. On sait par ailleurs (FULLMER, 1967) que l'origine spécifique de ce tissu a des conséquences cliniques importantes :

- 1 - Le succès de la réimplantation d'une dent, chez un adulte, suppose que l'on préserve l'intégrité des tissus attachés à la racine ; eux seuls régénèrent les fibres ligamentaires et les cémentoblastes,
- 2 - Lorsque le desmodonte est détruit par la maladie parodontale : il est très difficile, sinon impossible de le reconstituer en raison même de la spécificité de l'origine de ce tissu ; en effet, le tissu conjonctif banal de la gencive et

l'épithélium qui lui est associé n'ont pas la compétence pour déclencher la cémentogenèse et la fibrillogenèse nécessaires à la régénération du ligament. On admet pour les deux cas la présence indispensable de cellules épithéliales résiduelles du follicule dentaire (TEN CATE (1980)).

Les greffes de MECD et MECO ont été réalisées dans un tissu conjonctif très éloigné d'un site dentifère excluant, à priori, la présence de cellules épithéliales. Or nous avons observé sur les coupes la présence d'amas épithéliaux ; leur rôle direct dans la cémentogenèse n'a pas été établi. Il nous semble, par ailleurs, difficile d'admettre que l'action successive de chacune des matrices peut amener la formation de cémentoblastes en l'absence de cellules épithéliales. On peut en déduire que dans les interventions cliniques visant à la régénération ligamentaire il serait avisé d'utiliser des autogreffes de ligament comportant éventuellement des cellules épithéliales folliculaires résiduelles ainsi que des cémentoblastes pour aboutir à un attachement de la dent aux tissus de soutien.

La présence d'amas épithéliaux dans le tissu conjonctif n'est pas exceptionnelle : en général ils proviennent de débris épithéliaux embryonnaires qui subsistent après la formation d'un organe ou qui jalonnent le chemin suivi par l'organe lors de sa mise en place. Il est possible que des perturbations de l'environnement stimulent la croissance de ces débris et leur confèrent un nouveau potentiel d'action. Leur présence est remarquée dans le voisinage des vaisseaux sanguins près des sites de formation des tissus durs. L'observation ne permettant pas de définir les relations entre les cellules épithéliales et les tissus nouvellement formés, nous avons tenté de déterminer expérimentalement l'influence

des cellules épithéliales sur les MEC. Les résultats sont exposés plus loin(III PARTIE)

Toutefois, la parcimonie qui caractérise la cémentogenèse semble indiquer que ce tissu a, pour sa formation, une exigence supplémentaire à celles nécessaires et suffisantes à la formation de l'os et de la dentine. On peut avancer l'hypothèse que les cellules épithéliales embryonnaires résiduelles rencontrées dans le tissu conjonctif s'avèrent indispensables à la cémentogenèse. Cela rejoindrait les observations cliniques.

Dentinogenèse :

La formation de dentine au sein du tissu conjonctif implique la différenciation d'odontoblastes à partir des fibroblastes. S'agit-il d'une induction embryonnaire? Apparemment non, parce l'induction se traduit par l'interaction qui s'établit au cours de l'association intime de deux masses cellulaires d'origine embryonnaire différente (GROBSTEIN (1955)). Ici, se trouvent en présence : une masse cellulaire : le tissu conjonctif et une structure acellulaire la MEC. L'expérimentation de GROBSTEIN démontre que l'effet inducteur peut s'exercer à travers un filtre millipore par l'intermédiaire d'une MEC. Or, si le collagène, les glycosaminoglycanes et les enzymes peuvent être véhiculés d'un tissu vers un autre à travers un filtre, il est permis de penser que les molécules responsables de la différenciation cellulaire existent en quantité importante dans la MEC sécrétée par les odontoblastes, en l'occurrence la dentine. Elles y subsistent inactivées, "gelées" par la minéralisation. Les traitements chimiques appliqués aux matrices avant la greffe suppriment la gangue minérale et autorisent le collagène et les glycosaminoglycanes à délivrer leurs informations qui sont comprises et utilisées par le tissu conjonctif d'où le rôle mnémonique rempli par les MEC.

Peut-on parler d'une détermination du tissu conjonctif? GROBSTEIN, (1955), pense qu'il n'est pas nécessaire qu'un tissu soit indifférencié pour qualifier d'induction embryonnaire une interaction entre deux tissus ; en effet, le tissu induit est presque toujours prédifférencié à un certain degré et cela depuis le stade de la gastrulation.

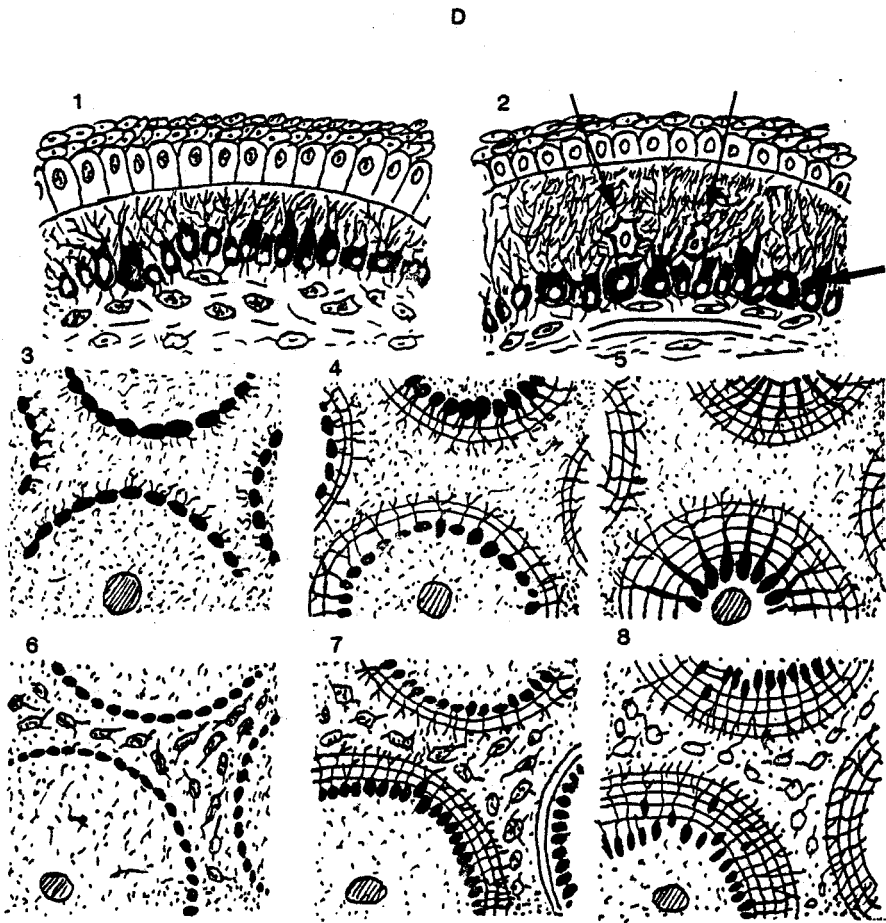
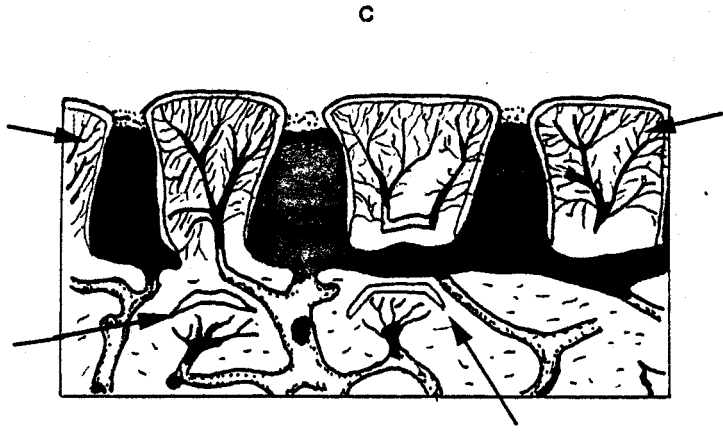
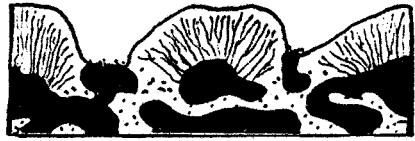
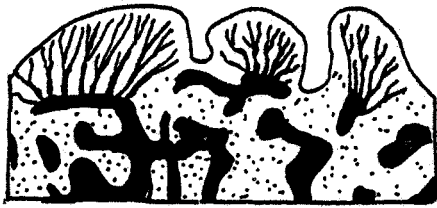
Il ne faut pas restreindre l'emploi du mot "induction" aux évènements qui transforment un tissu indifférencié en tissu différencié ; d'ailleurs des cellules différenciées peuvent donner une réponse variable à une même molécule inductrice - HAY (1981). Tous les fibroblastes ne fabriquent pas les mêmes molécules de MEC, ils peuvent éventuellement modifier le type de collagène qu'ils produisent sous l'influence de l'environnement CONRAD et Coll. (1980), HAY (1980). Ainsi des cellules mésenchymateuses qui dérivent de l'ectoderme, dans le cas des glandes salivaires du poulet, secrètent une MEC et engendrent des fibroblastes, des odontoblastes, des chondrocytes et des ostéocytes et dans certains cas du tissu musculaire (HAY - 1968).

Il n'est donc pas surprenant que, dans notre expérimentation, le tissu conjonctif assure les mêmes différenciations cellulaires sous l'impulsion d'une MECD et d'une MECO.

Les productions d'os et de dentine présentent une morphologie et des structures variées.

La formation d'os peut dériver de la chondrogenèse ; ce phénomène ne s'observe que si l'os est formé à distance de l'explant de dentine ; il est produit en quantité importante ; quel mécanisme invoquer? On peut penser que la matrice libère des molécules protéiniques qui déclenchent la chondrogenèse dans un site favorable du tissu conjonctif.

La formation d'os peut être observée également dans la MECD : soit à la surface, soit à l'intérieur des cavités qui existent, d'une façon difficilement explicable d'ailleurs, au milieu de certains greffons de dentine. De toute manière, ce type de production osseuse reste très limité en quantité, tout au plus trois ou quatre couches cellulaires. Nos observations indiquent qu'à l'origine de cette forme de différenciation on trouve les cellules conjonctives qui ont envahi les canalicules dentinaires : dans un premier temps, elles créent autour d'elles un vide dans la matrice, ce qui leur permet de retrouver la forme arrondie, puis dans un deuxième temps elles secrètent une substance dense, fortement colorée en bleu : l'os. Celui qui est formé à l'extérieur de la matrice



BU
LILLE

FIG. 7 : Tissus minéralisés des vertébrés primitifs

A - coupe de la plaque dermique d'un vertébré les plus anciens
(Hétérostraciens)

B - coupe d'un odontode chez un représentant des Hétérostraciens
(Devonien)

C - coupe d'une écaille de "porelepsis" laissant voir deux odontodes
successifs (flèches)

D - ontogénie de différents tissus apparentés à la dentine et de la
dentine

1-2 Deux étapes successives dans le développement de la mésodentine
palléale montrant l'inclusion ou la rétraction des scléroblastes

3-4-5 Développement de l'ostéodentine par formation de denteons
en bordure des trabécules osseuses

6-7-8 Stades analogues de développement pour l'ostéosemidentine
qui se forme sur le bord des trabécules osseuses. Ici l'ostéo-
semidentine est pourvue d'ostéocytes, les trabécules de
l'ostéodentine(3-4) sont représentées sans cellules. Toutefois
l'inverse peut se rencontrer.

(d'après ØRVIG 1951-1958 modifié A.E.W. MILE 1967).

prend l'aspect de lamelles, celui formé à l'intérieur des cavités de la matrice peut constituer des rectangles de 20 à 30 cellules intimement accolées à l'explant.

Enfin l'ostéogenèse peut se produire en grande quantité dans le tissu conjonctif, à distance de l'explant, de façon autonome, sans paraître déclenchée ni par la chondrogenèse ni par la pénétration cellulaire dans la MECD. Seule une expérimentation plus poussée pourrait déterminer le pourquoi de ces variations dans l'édification osseuse.

La dentinogenèse est aussi polymorphe; elle peut varier depuis la structure normale, régulière de l'orthodentine jusqu'à la structure irrégulière de l'ostéodentine; cette dernière est quelquefois difficile à distinguer du tissu osseux néoformé.

Ces formes variées, sinon atypiques, peuvent être vues sous la lumière de la phylogénie de la dentine et de celle de l'os.

On rencontre chez certains téléostéens un tissu dur qui a tous les caractères structuraux de l'os sauf qu'il est dépourvu d'ostéocytes ENLOW, BROWN (1956) FIG. 7.

MOSS (1961) a montré qu'après un développement normal les ostéocytes inclus ont pu disparaître complètement du tissu osseux.

Un groupe spécifique de vertébrés primitifs inférieurs, les hétérostraciens possédaient un os dermal : l'aspidine, complètement dépourvu de cellules.

Chez d'autres vertébrés inférieurs : les ostéostraciens, les dents ou odontodes sont ankylosés à l'os dermal, et, la dentine se trouve en continuité avec le tissu osseux; une mince couche de transition existe entre les deux tissus, elle renferme à la fois les odontoblastes et les ostéocytes.

Les dents du Tétrodon sont formées de dentine où les corps cellulaires (odontocytes) sont présents.

MOSS (1964) émet l'hypothèse que la dentine de certains poissons se forme grâce à une matrice engendrée d'une part, par des odontoblastes normaux et d'autre part, par des ostéoblastes qui perdent rapidement leurs prolongements et restent inclus dans la dentine comme les ostéocytes dans le tissu osseux.

ORVIG (1958) regroupe les cellules formatrices de tissu dur chez les vertébrés primitifs sous le vocable unique de scléroblastes ; après la formation du tissu certains se rétractent d'autres restent inclus.

Chez d'autres organismes primitifs on peut observer la formation de dentine à la lisière d'un tissu osseux dont les trabécules renferment des ostéocytes (ostéodentine), ou bien n'en renferment pas (ostéosemidentine).

Il peut être mentionné, qu'à l'occasion de fortes perturbations de l'environnement, les odontoblastes peuvent se différencier sous certaines conditions. Cette observation est extrêmement rare pour des odontoblastes matures (PRITCHARD 1956) parce qu'ils se situent à un échelon de différenciation plus élevé que les ostéoblastes qui sont eux plus proches du tissu conjonctif. Dans certaines circonstances spécifiques, les ostéoblastes peuvent se différencier en des formes cellulaires appartenant ou bien issues du tissu conjonctif y compris les odontoblastes (PFLUGFELDER 1930).

Cela nous éclaire sur le caractère et l'aspect composite des tissus durs néoformés, rencontrés au cours des interactions matrice-tissus.

D - CONCLUSION :

Les greffes dans le tissu conjonctif de MECD et de MECO associées montrent que ces formations sont capables d'interactions avec le tissu conjonctif qui aboutissent d'abord à la modification de la structure de ces matrices, puis en retour à la fibrillogenèse, la chondrogenèse, l'ostéogenèse la dentinogenèse et la cémentogenèse.

L'ostéogenèse affecte deux formes différentes selon qu'elle se produit soit à distance de l'implant soit aux dépens de l'implant.

La dentinogenèse aboutit à la formation de deux types de dentine : l'une irrégulière d'aspect nuageux et renfermant des corps cellulaires ; l'autre, produite en plus faible quantité, possède la structure régulière de l'orthodentine, elle bénéficie vraisemblablement de l'action d'un facteur morphogénétique.

Enfin la formation de cément, par son caractère assez rare, et sporadique semble nécessiter la présence de cellules épithéliales en plus des facteurs locaux.

CHAPITRE II

Dans le tissu osseux :

Selon la technique décrite au chapitre matériel et méthodes, des greffes de MECO et MECD ont été pratiquées à l'intérieur de l'os de la voûte crânienne de souris.

Vingt souris ont reçu chacune un greffon de MECO et un greffon de MECD juxtaposés dans la brèche osseuse. La peau a été suturée. Après 21 jours la zone implantée et les greffons ont été prélevés.

A - RESULTATS :

Comme pour les greffes dans le tissu conjonctif la tolérance est bonne ; aucun phénomène de rejet n'a été observé ; localement la cicatrisation est parfaite. L'état général des receveurs est satisfaisant.

L'observation histologique révèle que les tissus sont sains ; il n'y a pas de phénomènes inflammatoires, ni de rejet, ni d'enkystement.

La fibrillogenèse, l'ostéogenèse et la dentinogenèse ainsi que la minéralisation représentent les principaux événements remarquables.

Le réseau de fibrilles néoformées est très dense ; on le remarque entre l'os de l'hôte et les greffons. Les matrices émettent un réseau de fibres qui emprisonne des corps cellulaires, ce qui aboutit à la formation d'un tissu dur.

La formation de tissu osseux s'observe d'abord sous la forme de larges ponts qui unissent la MECO ou la MECD et les os du crâne. La MECD présente à l'endroit où se forme l'os un remaniement qui rend sa coloration beaucoup plus dense sans modification de sa structure.

La production de dentine survient dans le prolongement des canalicules dentinaires ; elle montre selon l'orientation de la coupe des orifices circulaires ou des canalicules allongés. La structure de la dentine néoformée est irrégulière ; les tubuli sont sinueux, et n'ont pas la régularité géométrique de l'orthodentine. On remarque la présence d'odontoblastes, répartis irrégulièrement le long de la zone de sécrétion ; ils ne forment pas de palissades.

L'ensemble du site prélevé est parfaitement minéralisé.

B - DISCUSSION :

Dans l'ensemble les résultats observés sont supersposables à ceux obtenus pour les greffes identiques dans le tissu conjonctif.

On pourrait penser que l'ostéogenèse s'est produite grâce aux ostéoblastes déjà présents dans l'environnement des implants. Mais les ostéoblastes sont des cellules qui ne se divisent pas. Puisque, comme pour les greffes dans le tissu conjonctif, il y a formation d'os il faut admettre la différenciation en ostéoblastes des cellules conjonctives de la moelle (ou de la peau) sous l'action inductrice des matrices. Le même processus doit être invoqué pour la formation des odontoblastes puisque le site en est totalement dépourvu.

La minéralisation est un fait à souligner, parce qu'il représente un phénomène distinct de celui de l'élaboration d'une matrice soit d'os soit de dentine. En effet, les observations cliniques en pathologie osseuse démontrent qu'une matrice de tissu dur peut subsister bien que déminéralisée et que le problème de la fixation des sels minéraux ne dépend pas seulement de la richesse du milieu en éléments utilisables. Dans nos expériences nous ne sommes pas dans le domaine de la pathologie mais dans celui du développement où la formation de la matrice d'un tissu dur est le plus souvent synchrone de sa minéralisation. On peut donc conclure que les phénomènes d'ostéogenèse et de dentinogenèse sont quasi parfaits parce que les cellules du tissu conjonctif se différencient en ostéoblastes et en odontoblastes fonctionnels. Il ne manque que l'élément morphogénétique, est-il cellulaire ou bien extra-cellulaire?

INTRODUCTION :

Les processus de la différenciation cellulaire, de l'histogénèse ainsi que celui de la migration cellulaire ne peuvent pas être bien compris sans tenir compte de la substance intercellulaire. Actuellement la nature de la MEC se révèle bien différente de l'ancien concept lui assignant uniquement le rôle de substance inerte servant à l'assemblage des cellules et au soutien des tissus. Evidemment, certains composants remplissent cette fonction : le collagène, l'élastine, et les glycoprotéines ; pourtant d'autres composants ont été déposés dans la matrice par les cellules formatrices. Si bien que les cellules ou les tissus restent sensibles à la matrice qu'ils ont fabriquée ; ils peuvent être également sensibles aux matrices issues de cellules ou bien de tissus différents. Nous avons vu que ces possibilités d'interaction sont masquées et que des préparations adéquates peuvent les révéler.

La cellule et son environnement forment un ensemble, un complexe fonctionnel, de sorte que le métabolisme de la cellule, son type ou même ses déplacements restent sous la dépendance de la matrice, et, que toute modification importante du milieu peut influencer considérablement le comportement de la cellule.

La MECD montre sa capacité de changer le phénotype des fibroblastes et en retour, les fibroblastes modifient les structures de la matrice. Certaines de nos observations incitent à croire que la fibrillogénèse, par exemple, n'est pas le seul fait des cellules conjonctives, mais que la matrice y prend part. GROSS (1982) démontre que par le truchement des collagénases les cellules peuvent dégrader et aussi remodeler les matrices.

L'importance des substances extra-cellulaires dans la différenciation des cellules a longtemps été soupçonnée puis mise en évidence par les travaux portant sur le rôle de la lame basale au cours des interactions épithélium-mésenchyme : ainsi : THESLEFF (1982) suggère que la différenciation des odontoblastes requiert des relations entre les cellules conjonctives et la membrane basale. KARCHER-DJURICIC (1982) précise que la différenciation des odontoblastes est initiée par la membrane basale élaborée par les cellules épithéliales d'un stade donné.

TOOLE et TRELSTAD (1971 et 1974) ont montré l'importance du métabolisme de l'hyaluronate au cours de la morphogénèse de la cornée chez l'embryon de poulet : la synthèse de l'hyaluronate est en relation directe avec l'accroissement en nombre des cellules et aussi avec leurs déplacements : l'action de l'hyaluronidase abaisse la concentration de l'hyaluronate ce qui déclenche la différenciation.

A ces deux actions déterminantes des matrices sur la différenciation et sur la multiplication cellulaire nous avons montré que s'y ajoute la capacité de déclencher le chimiotactisme des cellules.

La matrice d'émail est, par certains aspects, analogue à la matrice de dentine ; toutefois, sa minéralisation est plus importante et par voie de conséquence elle renferme moins de matière organique ; en effet, les améloblastes à la différence des odontoblastes n'ont pas formé de procès protoplasmique : l'émail est une formation acellulaire puisque les améloblastes disparaissent dès que leur fonction est remplie. Ce serait une raison de croire à l'inertie de cette matrice. Par ailleurs, il est sans doute intéressant de savoir si une matrice d'origine ectodermique peut être active et aboutir, lors des greffes ou bien des cultures, à des productions différentes de celles issues des matrices d'origine mésodermique. La zone la plus interne de l'émail est intimement adhérente à la dentine. Il est quasi impossible de les séparer mécaniquement si la dent n'est pas déminéralisée au préalable. Cette surface de jonction représente l'endroit où se situait la lame basale lors du développement entre la face interne du tissu épithélial et la face externe de l'ectomésenchyme. L'importance de cette membrane lors des interactions tissulaires, sans être entièrement comprise, est toutefois bien établie. En ce qui concerne nos préparations nous sommes attachés à prélever la partie interne de l'émail située, par hypothèse, le plus près de la zone active.

La composition chimique de la MECE n'est pas connue avec précision. On sait qu'elle est formée de collagène et d'un nombre important de glyco-protéines. Il faut cependant estimer que l'émail constitue un organe de choix pour l'étude biochimique des matrices. C'est la seule matrice d'origine ectodermique présente dans le corps sous un volume important. Elle peut être prélevée parfaitement à l'abri de la contamination des protéines étrangères et elle doit posséder le grand avantage de renfermer, très probablement, une membrane basale intacte. Il est permis de penser que la membrane basale ne peut pas être prélevée et étudiée sans dénaturer ses éléments au cours des opérations de filtration ou de séparation par les ultra-sons. L'analyse de ses composants est rendue difficile du fait que les procédés d'analyse sont sévères : digestion par la pepsine pour solubiliser ses éléments ; ces méthodes aboutissent à une fragmentation très hétérogène des composants.

Pour notre expérimentation, les matrices d'émail ont été préparées selon la technique d'HUGGINS et Coll. (1970).

TROISIEME PARTIE :

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET DE
L'HISTOGENESE OBTENUES A PARTIR DE MATRICE EXTRA-CELLULAIRES
D'EMAIL MECE.



BU
LILLE

PLANCHE IV

Grefe de matrice extra-cellulaire d'Email MECE dans le tissu osseux.

- FIG. 1-2 : L'os néoformé est solidaire de la MECE, il comporte des travées larges en tout point analogues à celles de l'os crânien.(1X100 - 2X280)
- FIG. 3-4 : Tout en conservant sa structure générale la MECE est profondément modifiée le long de la zone d'ostéogénèse.(X280)
- FIG. 5-6 : L'ostéogénèse peut revêtir la forme d'un liseré ossifié (flèche) ne comprenant qu'une à deux couches d'ostéocytes (identique aux figures 7 et 8 de la planche III). (5 X 100 - 6 X 280)
- FIG. 7-8 : L'os néoformé a une double origine : d'une part la matrice d'émail et d'autre part l'os crânien.↑ La fibrillogénèse est intense. Par endroits la matrice est lysée, et quelques cellules ont pénétré l'espace des prismes d'émail laissé libre par la déminéralisation.(X280)

me : matrice extracellulaire
oc : os crânien
on : os néoformé

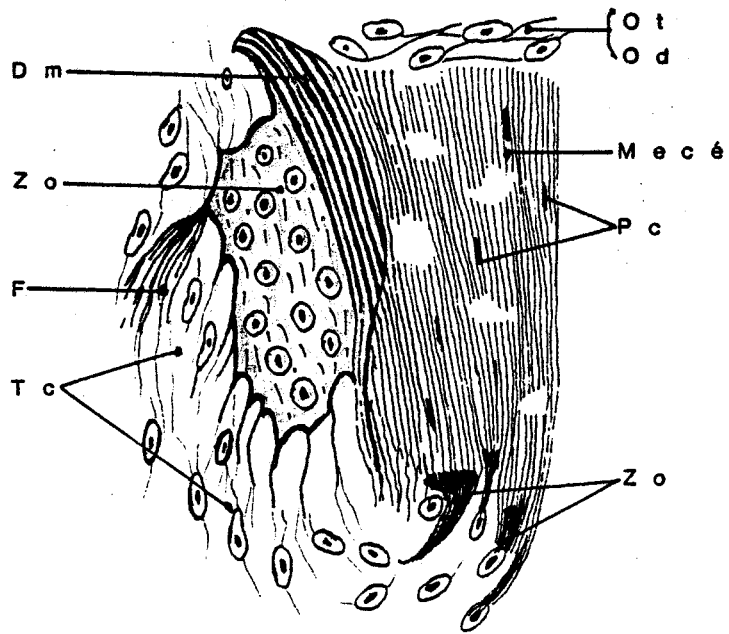


FIG. 8 : Greffe MECE dans le tissu osseux

- OT - Ostéoblaste ou bien odontoblaste
- OD - "
- MECE - Matrice extra-cellulaire d'émail
- PC - Pénétration cellulaire
- ZO - Zone d'ossification
- TC - Tissu conjonctif
- F - Fibrillogenèse
- Dm - Densification de la matrice.

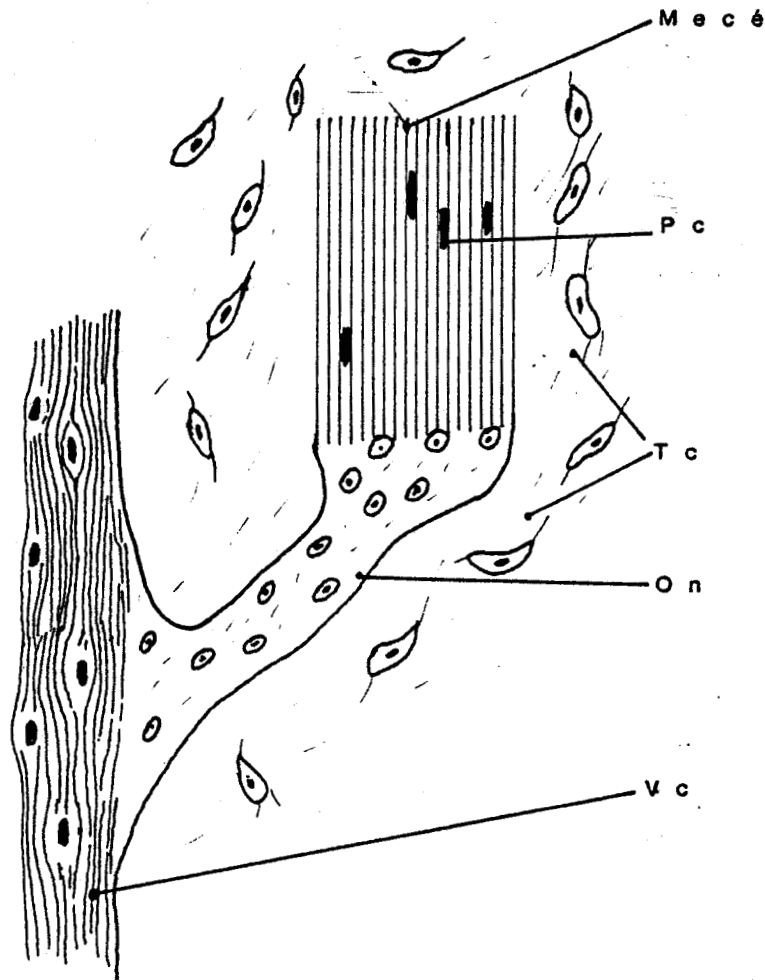


FIG. 9 : le tissu osseux néoformé prend la forme d'un isthme unissant la MECE et l'os de la voûte crânienne.

MECE - Matrice extra-cellulaire d'émail

ON - Os néoformé

PC - Site de pénétration cellulaire

TC - Tissu conjonctif-hôte

VC - Tissu osseux de la voûte crânienne

A= GREFFES DE MATRICE , EXTRA CELLULAIRE D'EMAIL MECE DANS LE TISSU OSSEUX DE LA VOÛTE CRANIENNE.

1 - Méthode :

Des explants de MECE provenant de dents humaines sont implantés après trépanation dans l'espace diploïque de l'os pariétal de la voûte crânienne de souris. Vingt sujets mâles ou femelles ont reçu chacun un implant qui a été prélevé après vingt et un jours de greffe.

2 - Résultats :

Examen macroscopique

L'état général des souris porteuses de greffes est satisfaisant après vingt et un jours. La plaie cutanée est parfaitement cicatrisée, il n'y a pas eu de phénomènes inflammatoires ni de rejet. La plaie osseuse est reminéralisée.

Examen microscopique

Les parois de la brèche osseuse due à la trépanation sont nettement visibles. Entre les parois le transplant a conservé sa forme géométrique. Les cellules du tissu conjonctif ont envahi, très loin l'intérieur de l'explant, les espaces libres occupés par les prismes d'émail avant la déminéralisation. (planche IV ph 7.8). Le greffon d'émail est investi par un nombre considérable de fibres qui l'unissent à l'os pariétal. Aux endroits où il est le plus rapproché de l'os (FIG.8) sa structure est devenue très dense (planche IV ph 3.4). Un large pont osseux néoformé les réunit : il oblitère l'orifice de trépanation. (planche IV ph 1.2). Ce tissu a un aspect différent de celui de l'os pariétal, il renferme des espaces lacunaires plus petits qui contiennent des ostéocytes. La partie néoformée paraît moins dense que l'os de l'hôte (FIG. 9).

3 - Discussion :

Le pouvoir ostéogénétique des MECE apparaît important mais il aboutit à la formation d'un os différent de l'os normal. Il ne possède pas la structure d'un os plat formé de deux lames de substance compacte entre lesquelles se trouve la diploé, mais il est composé uniformément d'alvéoles d'égal volume entourées de tissu dur ce qui le singularise par rapport à un éventuel cal cicatriciel.

Si nous nous rappelons que les ostéoblastes (de l'hôte) sont des cellules qui ne se divisent pas nous devons admettre que l'os nouveau est formé à partir de cellules conjonctives qui se sont différenciées en ostéoblastes sous l'action de la matrice.

Pour les MECE comme pour les MECD l'interaction avec le tissu conjonctif est double : une première action du tissu conjonctif modifie la matrice qui en retour agit sur le tissu pour différencier des ostéoblastes.

La structure de l'émail que nous observons semble à l'examen microscopique analogue à la structure de la dentine ; on y voit des canalicules sans percevoir les éléments transverses qui , en principe, doivent les cloisonner selon la forme des prismes d'émail. Or des travaux récents en histologie TEN CATE (1980) et EISENMAN (1980) signalent que l'émail est absent de leurs préparations à cause des procédés trop agressifs de déminéralisation. Il est en conséquence primordial de choisir l'agent déminéralisant ainsi que sa concentration, ce qui permet de préserver la structure physique et chimique de la matrice. Il semble que la technique d'HUGGINS employée ici sauvegarde bien la nature de la matrice puisqu'elle lui conserve son pouvoir réactogène. L'existence des cloisons transversales soulève le problème de leur disparition dans nos préparations puisque d'abord elles sont invisibles et qu'ensuite les corps cellulaires pénètrent dans les canalicules de l'émail sur de longues distances.

En conclusion, il semble désormais établi que les MECE ont vis-à-vis du tissu osseux une capacité de fibrillogénèse ; que le tissu osseux peut modifier la structure de la MECE ; en retour la matrice induit la formation d'ostéoblastes et de tissu osseux ; enfin, la MECE éveille un chimiotactisme chez les cellules conjonctives.

B - GREFFES DANS LE TISSU CONJONCTIF DE MATRICE EXTRA CELLULAIRE D'EMAIL MECE ASSOCIEE A DU MESENCHYME DE LA PAPILLE DENTAIRE.

1 - Description de l'expérience :

La papille mésenchymateuse d'un germe dentaire est prélevée sur une molaire de souris au stade néonatal (un à six jours). Elle est intimement associée à un transplant d'émail et sont placés ensemble dans l'espace sous-cutané au sommet du crâne d'une souris adulte.

Vingt cinq souris ont reçu chacune un transplant composite ; le prélèvement a lieu au vingt et unième jour.

2 - Résultats :

Malgré la présence de mésenchyme : greffe homéoplastique, la cicatrisation et la tolérance sont bonnes. La plaie est bien cicatrisée. A la palpation on sent un noyau peu mobile et dur ce qui fait penser à un nodule minéralisé.

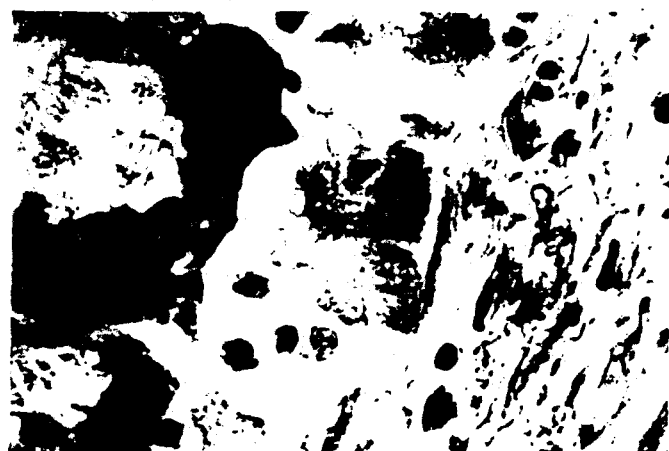
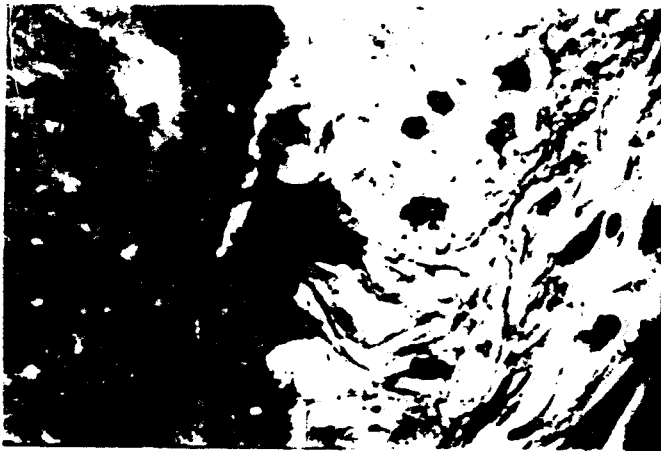
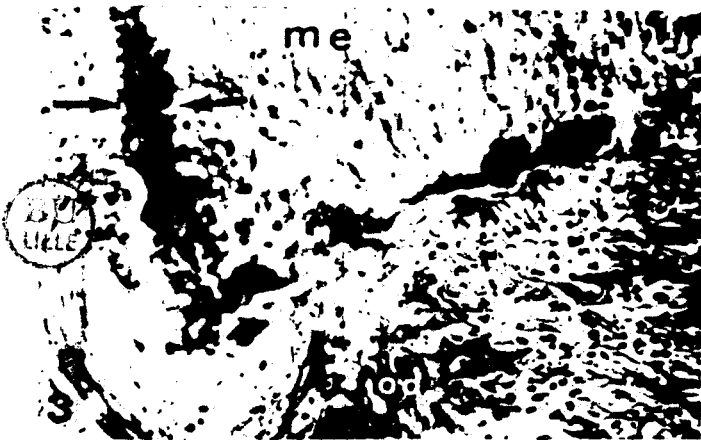


PLANCHE V

Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associé à du mésenchyme de la papille dentaire.

- FIG. 1 : L'ostéodentine se forme sur la droite à distance de l'explant situé à gauche. De la dentine se forme au centre. Les globules sont alignés au bord de la MECE (X280)
- FIG. 2 : Des cellules fort nombreuses ont envahi la MECE qui se lyse à droite tandis qu'à gauche sa structure est modifiée, elle semble hyperminéralisée tout le long de la zone de dentinogenèse (flèche) (X280)
- FIG. 3 : Double formation de dentine de part et d'autre d'une ligne claire. (flèches) La fibrillogénèse est très active. Vers le bas, une formation d'ostéodentine se développe. (X280)
- FIG. 4 : La MECE, en haut, est bordée d'une zone de dentine (a cellulaire) au delà de la ligne claire la dentinogenèse est active. (X440)
- FIG. 5-6 : Les globules apparaissent au pôle sécréteur des odontoblastes. (X100)
- FIG. 7-8 : Deux formes de la dentinogenèse : en amas circulaire l'ostéodentine, ↑ en ruban l'orthodentine accompagnée d'une barrette d'émail. Un amas de cellules épithéliales est visible à l'extrémité du ruban. (7 X 100 - 8 X 280)

ce : cellules épithéliales
dn : dentine néoformée
e : émail
me : matrice d'émail
tc : tissu conjonctif
ot : orthodentine

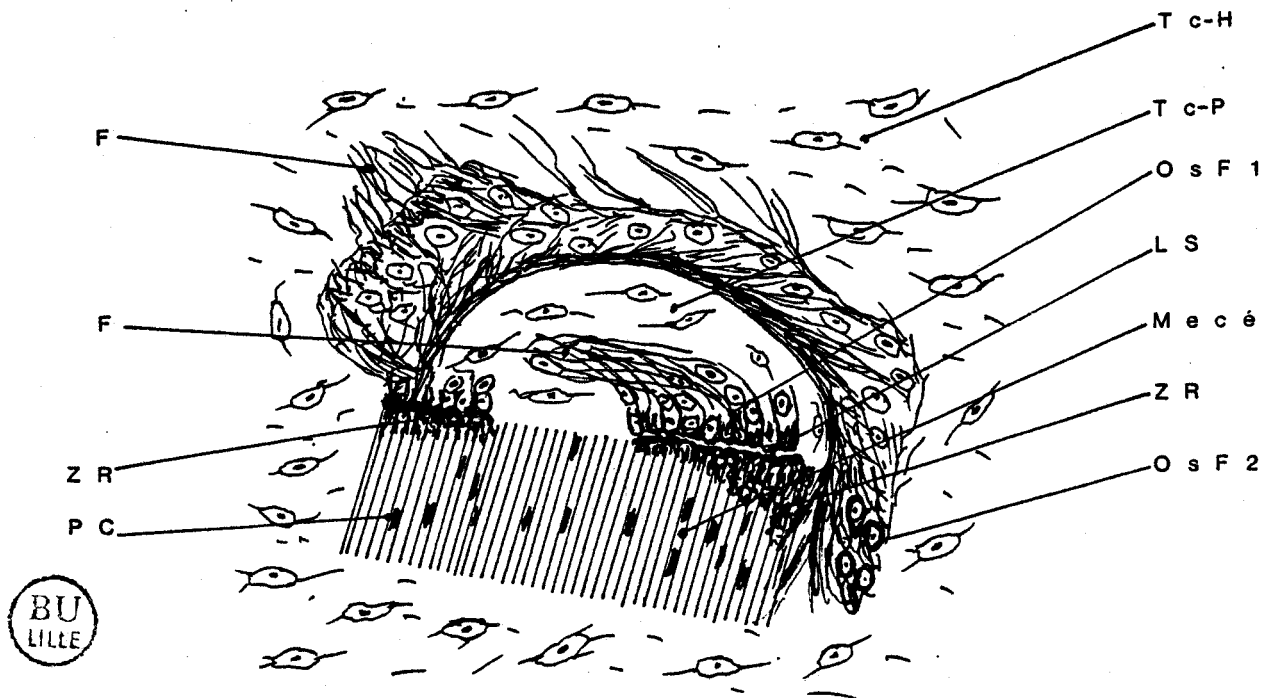


FIG. 10 : Transplant de MECE associé au mésenchyme de la papille dentaire greffé dans le tissu conjonctif.

- F - Fibrillogenèse
- LS - Ligne de séparation entre la matrice remaniée et le tissu néoformé
- MECE** - Matrice extra-cellulaire d'émail
- OsF1 - Ostéoblaste différencié à partir du mésenchyme
- OsF2 - Ostéoblaste différencié à partir du tissu conjonctif
- PC -- Pénétration cellulaire dans la MECE
- TCH - Tissu conjonctif-hôte
- TCP - Tissu conjonctif de la papille
- ZR - Zone de remaniement de la MECE.

Examen microscopique (Planche V)

On retrouve le transplant de MECE de forme géométrique dont les espaces libres sont envahis par les cellules conjonctives ou bien mésenchymateuses, une fibrillogenèse se développe le long de certaines de ses faces et aussi à distance. (Ph. 2)

On observe la formation de tissu minéralisé à l'intérieur du tissu conjonctif. Cette formation est séparée du transplant d'émail par le mésenchyme greffé. (Ph. I)

Le long du transplant d'émail deux zones denses de dentine, (Ph. 3.4) fortement colorées en bleu et séparées par une ligne claire, se sont développées. La zone la plus éloignée du transplant d'émail possède la structure de l'ostéodentine c'est-à-dire des parties minéralisées entourant une lacune qui renferme plusieurs corps cellulaires ; (ph.I) dans la zone la plus proche du transplant la structure est plus dense, composée de globules, (ph 5.6) dépourvue d'îlots cellulaires ; on peut y déceler des canalicules dentinaires sinueux. (FIG.10).

Dans quelques prélèvements (neuf) on trouve beaucoup moins de tissu osseux, mais il se forme de la dentine bien constituée, présentant des canalicules rectilignes parallèles entre eux tout à fait analogues à ceux de l'orthodentine ; elle est accompagnée d'émail néoformé ayant l'aspect de barrettes. (FIG. 10) et ph 7 et 8)

3 - Discussion

A l'instar des MECD, les MECE exercent un chimiotactisme sur les cellules environnantes : conjonctives ou mésenchymateuses. Ici les cellules ne modifient pas la matrice ; elles ne la transforment pas en tissu osseux. Celui-ci est formé à distance au milieu du tissu conjonctif ; il ne prend l'aspect de la dentine que sur sa face la plus proche de la MECE. Ces observations suggèrent deux interprétations : soit le tissu conjonctif, sous l'influence de la MECE, différencie dans un premier temps des ostéoblastes, puis dans un deuxième temps lorsque l'ostéogenèse se rapproche du mésenchyme pulpaire greffé, il différencie des odontoblastes ; soit, sous l'influence conjuguée de la MECE et du mésenchyme, une couche de dentine se forme la première et plus tard (ou bien à distance) l'induction déclenche la différenciation d'ostéoblastes. Une expérimentation faisant varier la durée des greffes devrait permettre de déterminer si le développement de la dentine et celui de l'os sont synchrones ou asynchrones.

En ce qui concerne la dentinogénèse : la présence de dentine globulaire entre la MECE et le mésenchyme, formée selon deux alignements séparés par une zone claire n'est pas sans analogie avec la formation de la "mantle dentin" et de la dentine circumpulpaire. Pourtant, dans notre expérimentation, nous sommes loin de nous trouver dans des conditions normales pour la formation de la dentine. Il faut plutôt imaginer, selon GOTLIEB (1946), considérant la formation de la dentine secondaire, que les odontoblastes ne sont pas indispensables quand il s'agit de cette sorte de dentine. Il suppose, en effet, qu'elle peut être élaborée par d'autres cellules pulpaire, puisque, avec l'âge l'activité des odontoblastes diminue et c'est alors que la formation de dentine augmente. GOTLIEB attire l'attention sur les conditions dans lesquelles se forme la dentine imparfaite : la pulpe a subi très tôt une importante résorption et pourtant la dentine formée montre quelques canalicules et de rares odontoblastes. Il s'en suit que le double aspect de la dentine néoformée que nous rencontrons pourrait être justifié si l'on admet qu'une partie est élaborée par des odontoblastes issus du tissu conjonctif, tandis que l'autre est une production des cellules mésenchymateuses embryonnaires greffées. Sans avoir l'apparence exacte des odontoblastes ces cellules pourraient en remplir les fonctions. Cela aboutirait à la formation de deux dentines : l'une quasi normale et l'autre plus dense, globuleuse, avec entre elles une ligne de séparation ne prenant que faiblement la coloration.

L'observation de barrettes d'émail néoformé, chez certains explants, pose le problème d'une production d'origine ectodermique au milieu du mésoderme. Trois questions se posent :

- 1 - les tissus épithéliaux sont-ils indispensables à la formation de l'émail?
- 2 - le tissu conjonctif renferme-t-il les éléments nécessaires à l'amélogénèse?
- 3 - la dentine néoformée a-t-elle le pouvoir d'induire l'amélogénèse?

Jusqu'à présent tous les auteurs sont d'accord sur l'origine ectodermique de l'émail. Au cours du développement les deux tissus, dentine et émail sont d'abord juxtaposés puis intimement unis. La différenciation des préadamantoblastes devance la formation de la dentine qui précède la formation de l'émail.

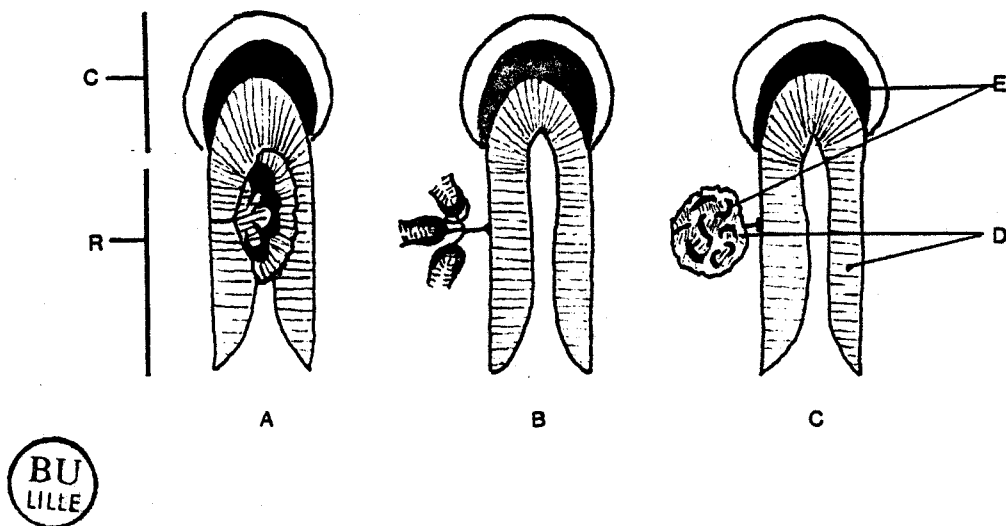


FIG. 11 : Genèse des anomalies du développement dentaire (d'après l'école de PRAGUE (1948) MEZL, JESENSKI, KOSTECKA, NEUWIRT)

E - Email
 D - Dentine
 C - Couronne
 R - Racine

- A - Odontome inclus ou "dens in denté" composé de dentine et d'émail.
 B - Prolifération de la couche extérieure de la gaine épithéliale formant un groupe de dents surnuméraires.
 C - Evagination de la couche externe de la gaine épithéliale avec prolifération troublée : odontome libre.

L'anatomo-pathologie désigne certaines dysplasies embryonnaires sous le terme d'amélome. L'anomalie se forme à l'intérieur de la gaine de HERTWIG dont la couche interne reprend la faculté de former de l'émail : sur la racine on trouve des perles adamantines superficielles sans accroissement de la dentine sous-jacente ; ce sont des plaquettes d'émail adhérant à une surface de dentine normale, très petites, souvent microscopiques (DECHAUME (1949)). Toutes les autres anomalies de l'émail sont constituées de deux couches de tissu dentaire : émail et dentine sous-jacente (FIG.11). La formation de l'émail, même pathologique, a toujours pour origine un tissu ou un groupe de cellules ectodermiques, constitués de restes embryonnaires de la gaine de HERTWIG ; on retrouve ces débris : dans l'espace interdentaire tout le long de l'alvéole, dans le ligament, et aussi dans la pulpe. On peut constater dans nos observations que l'émail néoformé est toujours accompagné de dentine également néoformée. Dans la plupart des explants placés dans le tissu conjonctif l'amélogénèse est observée vers la partie superficielle du tissu, c'est-à-dire celle qui est la plus proche de l'épithélium. Nous avons déjà observé (greffes de MECD et de MECO associées) la formation de rubans d'orthodentine et nous avons alors suggéré l'influence organisatrice d'îlots de cellules épithéliales de l'environnement. L'hypothèse se vérifie à présent : en effet, chaque fois que l'on rencontre des rubans de dentine on observe dans le même site la formation d'émail. Là où il n'y a pas d'émail néoformé la dentinogénèse aboutit à l'élaboration d'ostéodentine. Il est permis de penser qu'au cours du développement normal de l'organe dentaire la morphogénèse de la "*mantle dentin*" est régie par les cellules épithéliales les plus proches : les adamantoblastes ; en effet, les rapports entre la zone a-cellulaire (WEILL, 1959) de la papille dentaire et la lame basale de l'épithélium interne sont très intimes. Les fibres de VON KORFF (1906) précurseurs des fibres collagéniques de la "*mantle dentin*" sont finement entrelacées aux fibrilles a périodiques appendues perpendiculairement à la membrane basale de l'épithélium interne. Quelle que soit l'origine des fibres de VON KORFF issues soit du tissu pulpaire soit des odontoblastes elles font partie de la matrice extra-cellulaire de la "*mantle dentin*", leur orientation indique qu'elles en organisent la structure conformément aux impulsions épithéliales transmises par les fibres a périodiques de la lame basale.

Dans nos observations les barrettes d'émail néoformé sont toujours accompagnées d'orthodentine néoformée ; dans les cas limites où l'orthodentine n'est pas encore visible l'émail est entouré d'une zone de dentine en formation : la pré-dentine.

CONCLUSION :

La transplantation dans le tissu conjonctif de MECE accompagnée de la papille mésenchymateuse du germe dentaire déclenche de l'ostéogénèse et de la dentinogénèse grâce à la différenciation en ostéoblastes ou bien en odontoblastes des cellules conjonctives.

On observe une dentinogénèse de forme glcébulaire ayant pour origine la différenciation en odontoblastes des cellules du germe dentaire.

L'amélogénèse survient probablement sous l'effet de l'action combinée de la formation de dentine en présence d'ilôts de cellules épithéliales de la papille du germe dentaire ; dans ce cas la dentine néoformée est de l'orthodentine.



1



2



3



4



5



6



7



8

BU
LILLE

PLANCHE VI

I - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire.

- FIG. 1 : Les quatre pointes cuspidiennes situent le germe dentaire. L'explant d'émail subit la pénétration massive des cellules du tissu conjonctif. (X60)
- vers le bas, l'ostéodentinogénèse a été très active, elle a remplacé presque complètement le tissu pulpaire.
 - au dessous de la deuxième pointe cuspidienne les odontoblastes se sont rangés en palissade. De l'ostéodentine se forme également sous la pointe de la cuspide.
 - sur la partie supérieure de la MECE l'ostéodentine prend la forme d'un isthme, deux blocs y sont rattachés : celui situé sur la droite a fusionné avec la dentine du germe et laisse voir une rangée d'odontoblastes. L'autre se développe vers l'extérieur du germe
 - l'émail du versant de la cuspide la plus basse est recouvert par une couche de dentine néoformée à l'extérieur du germe dentaire. L'amélogénèse a produit deux barrettes à l'extérieur des cuspides et une barrette dans la papille dentaire.
- FIG. 2 : Dans un autre explant la MECE a subi une lyse importante mais son activité ostéodentinogénique n'a pas été ralentie. Sur la gauche la fibrillogénèse est très active, à son tour, le bloc d'ostéodentine néoformée déclenche une fibrillogénèse importante qui se prolonge très loin dans le tissu conjonctif et forme une deuxième couche d'ostéodentine. La dentine du germe est active également, elle émet des fibres et de la dentine à structure irrégulière. (X100)
- FIG. 3 : La MECE implantée déclenche la production d'une dentine très dense bordée d'odontoblastes ainsi que d'un ruban de dentine accompagné d'émail. L'émail du germe dentaire a doublé de volume et une barette d'émail surnuméraire s'est formée. (flèches) (X100)
- FIG. 4-5-6-7-8 : Modifications subies par la MECE et formation de tissu dur autour des corps cellulaires qui ont pénétré dans la matrice .
(4 X 280 - 5 X 280 - 6 X 440 - 7 X 280 - 8 X 440)
- dg : dentine du germe
en : émail néoformé
me : matrice d'émail
od : ostéodentine

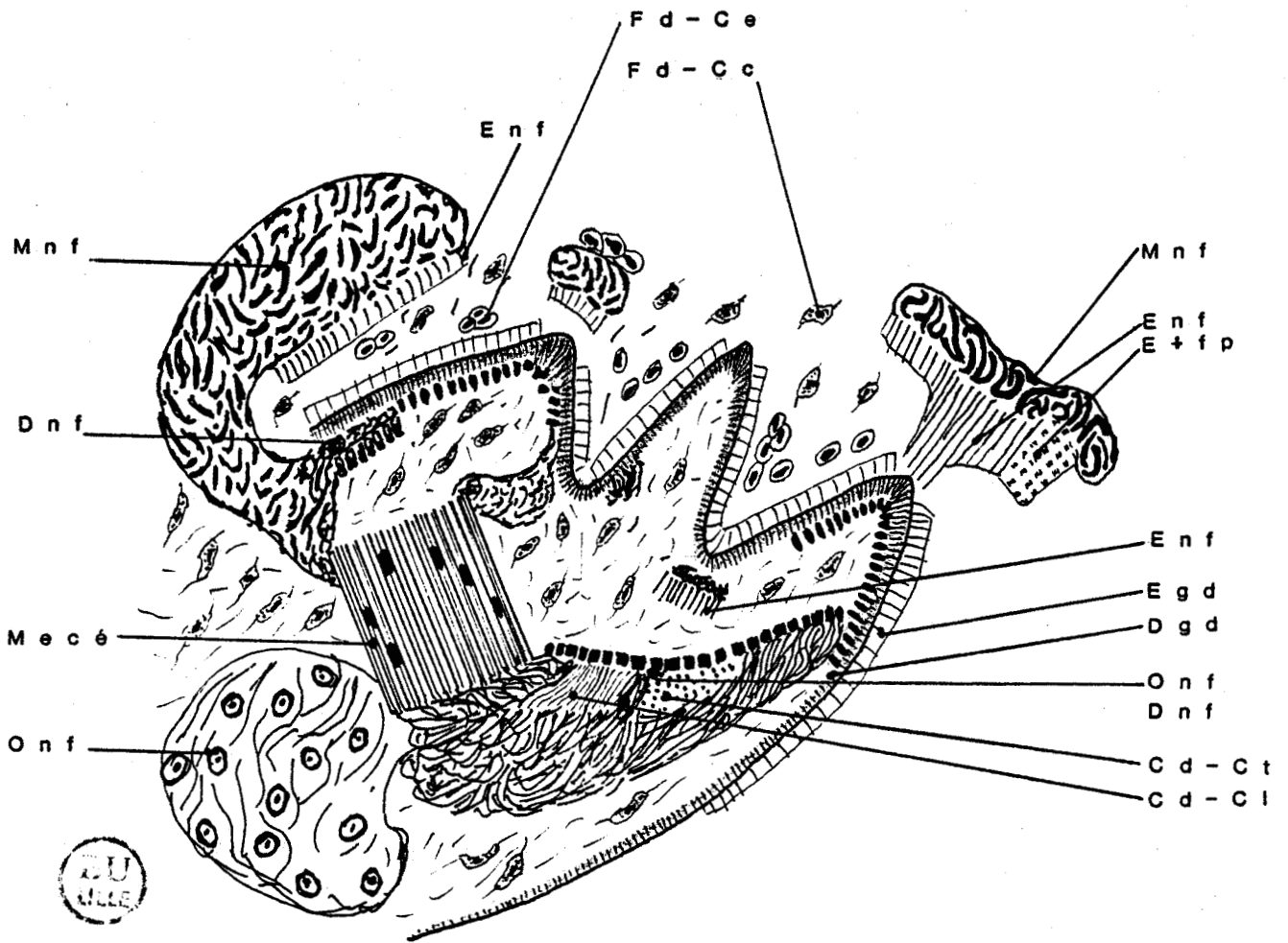


FIG. 12 : Greffe d'un transplant de MECE dans la papille du germe dentaire.

- Cd-Cl - Canalicule dentinaire coupe longitudinale
- Cd-CT - Canalicule dentinaire coupe transversale
- Dgd - Dentine du germe dentaire
- Dnf - Dentine néoformée
- E+FP - Email avec fibres périodiques
- Egd - Email du germe dentaire
- Enf - Email néoformé
- Fd-CC - Cellule conjonctive du follicule dentaire
- Fd-CE - Cellule épithéliale du follicule dentaire
- MECE - Matrice extra-cellulaire d'émail
- Mnf - Matrice néoformée
- Onf - Odontoblaste néoformé.

C - GREFFES DANS LE TISSU CONJONCTIF DE MATRICE EXTRA-CELLULAIRE D'EMAIL ASSOCIEE A UN GERME DENTAIRE

1 - Description de l'expérience :

Les germes dentaires sont prélevés "*in toto*" sur les maxillaires ou les mandibules de souriceaux âgés de deux à six jours. Un morceau de MECE est inséré à l'intérieur de la papille et l'ensemble est greffé, sous la peau, au sommet de la voûte crânienne d'une souris adulte.

Vingt-cinq souris, des deux sexes, ont reçu chacune deux explants qui ont été prélevés après vingt et un jours de greffe.

2 - Résultats :

Comme dans les expériences précédentes nous n'avons observé aucun phénomène inflammatoire ni de rejet.

L'examen radiographique montre une opacité des explants aux rayons X ce qui témoigne de leur minéralisation.

Cinq explants se sont solidarisés à la voûte crânienne ce qui a nécessité l'exérèse des os du crâne adhérents.

Après une étape de déminéralisation les explants sont préparés en vue de l'examen histologique.

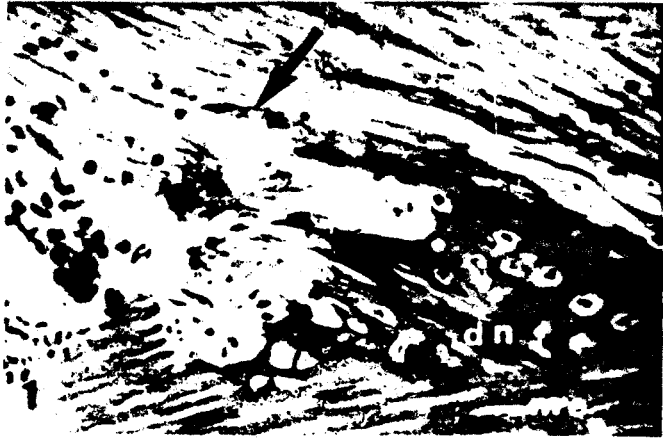
Examen histologique (FIG. 12) et planche VI

On distingue nettement la forme générale du germe dentaire (ph I.2) qui ne paraît pas être modifié dans son ensemble. Il comporte : une couche d'émail localisée aux versants cuspidiens, deux couches de dentine, la "*mantle dentin*" juxtaposée à l'émail et la dentine secondaire séparée du mésenchyme pulpaire par la zone cellulaire de WEILL. Les odontoblastes se distinguent du tissu pulpaire par leur forme colonnaire courte ; leur alignement débute à peine par endroit.

a - Modification de la matrice

Si la MECE a conservé sa forme géométrique générale, bien qu'elle soit envahie par les cellules du tissu conjonctif de l'hôte qui s'insinuent dans les espaces laissés libres par la déminéralisation, elle a subi par ailleurs des modifications importantes.

En premier lieu, les espaces dans lesquels ont pénétré les **cellules se sont élargis** ph 4.5.6.7.8, en effet, les noyaux cellulaires peuvent reprendre leur forme arrondie initiale. Cet élargissement est observable en tous les points de la matrice.



BU
LILLE

PLANCHE VII

II - Grefte dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire (suite)

FIG. 1-2 : Ostéodentinogenèse et fibrillogenèse, fibrilles longues s'unissant aux fibres du tissu conjonctif. (1 X 280 - 2 X 440)

FIG. 3-4 : Fibrillogenèse courte et massive. (X 280)

FIG. 5-6 : Fibrillogenèse constituant la matrice d'un tissu néoformé. (5 X100-6X280).

FIG. 7 : Fibrillogenèse, ↑ dentinogénèse, chondrogenèse. (X 280).

dg : dentine du germe dentaire

dn : dentine néoformée

me : matrice d'émail



BU
LILLE



3



PLANCHE VIII

III - Greffe dans le tissu conjonctif du MECE associée à un germe dentaire.

FIG. 1-2-3- : Dans certains transplants la formation de tissu dur déborde très largement le germe dentaire, elle comprend de l'ostéodentine et de l'émail. (flèche) (I X 60 - 2 X 60 - 3 X 60)

FIG. 4-5 : A son tour le tissu néoformé est capable de déclencher l'histogénèse (dentine de deuxième génération).
(4 X 100 - 5 X 280).

dg : dentine du germe.

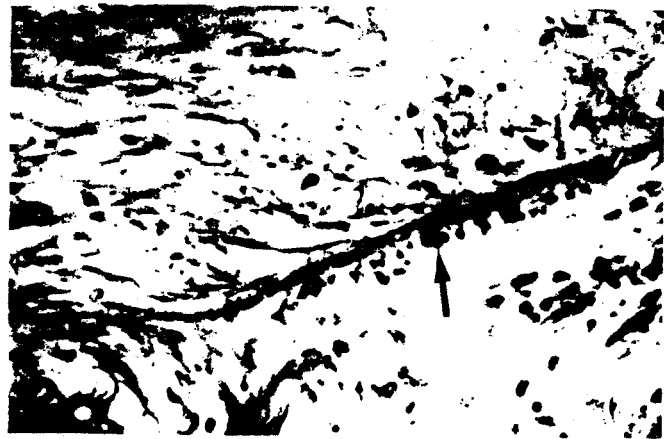
dn : dentine néoformée.

e : émail néoformé.

me : matrice d'émail

1 : dentine néoformée de 1ère génération.

2 : dentine néoformée de 2ème génération.



BU
LILLE

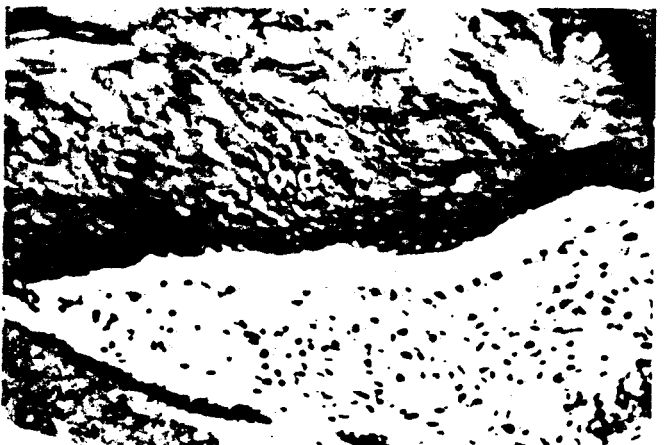


PLANCHE IX

IV - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire.

FIG. 1-2 : La dentine de première génération est devenue très dense. Une fine ligne claire la sépare de la dentine de deuxième génération (flèche). On retrouve ici des globules analogues à ceux déjà observés au cours des greffes en association de MECE et de mésenchyme de la papille dentaire (1 X 280 - 2 X 440).

FIG. 3-4-5-6-7-8 : Sur un grand nombre de coupes la dentine néoformée présente les caractères spécifiques de l'orthodentine : absence de corps cellulaires, canalicules réguliers et alignement d'odontoblastes (3 X 280 - 4 X 100 - 5 X 100 - 6 X 280 - 7 X 440 - 8 X 440).

od : orthodentine .

me : matrice d'émail

1 : dentine de 1ère génération.

2 : dentine de 2ème génération.

En second lieu, une partie de la matrice a été lysée et se trouve occupée par des cellules du tissu conjonctif accompagnées d'ilôts de substance amorphe probablement constituée par des dépôts minéraux.

b - Fibrillogenèse (Planche VII)

Nous observons au delà de la MECE un processus de fibrillogenèse qui s'établit soit à partir de l'explant, soit à partir du tissu conjonctif. Il se développe selon trois aspects :

- certaines fibres émises par l'explant s'unissent aux fibres du tissu conjonctif, (ph I.2)
- d'autres fibres d'un diamètre plus important sont plus courtes ; elles sont intimement liées à la MECE mais gardent une extrémité libre, (ph 3.4)
- enfin, un dernier groupe de fibres va constituer la matrice des tissus durs néoformés : os, dentine ou émail. (ph 5.6)

c - Ostéogenèse (Planche VIII)

En quantité l'os représente la masse la plus importante de tissu néoformé suivi de la dentine et de l'émail.

Sa structure, bien que d'aspect différent, est identique à celle de l'os médullaire : elle comporte des cellules incluses, isolément ou en groupe, formant des lacunes au milieu du tissu dur. (ph I.2.3)

La formation de l'os est souvent localisée à la périphérie du greffon d'émail. Les ostéoblastes nécessaires se sont probablement différenciés à partir des fibroblastes du tissu conjonctif de la papille dentaire ; ils s'entourent progressivement de fibres qui proviennent à la fois du tissu conjonctif et de la MECE. Peu à peu ces fibres prennent une coloration plus dense et forment une masse minéralisée fortement colorée en bleu autour d'une lacune renfermant les corps cellulaires.

L'os néoformé existe également en petits ilôts situés à l'intérieur du germe dentaire mais la plus grande partie est située à l'extérieur du germe dans l'espace normalement occupé par le follicule dentaire. Certaines formations osseuses sont accolées à la MECE ; seule, une fine ligne claire les sépare.

d - Dentinogenèse (Planche IX ph 3.4.5.6.7.8.)

L'os néoformé prend, par endroits, un aspect beaucoup plus dense ; il ne renferme plus d'ilôts contenant des corps cellulaires mais on remarque la présence d'un système de fins canalicules qui, suivant leur orientation : parallèle ou transversale au plan de coupe, ont une forme soit



BU
LLE

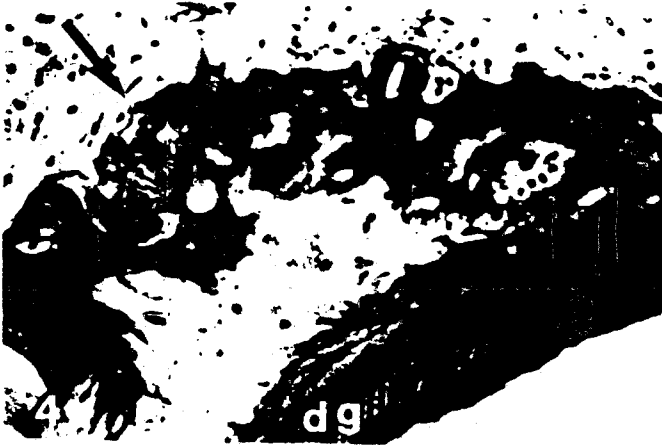
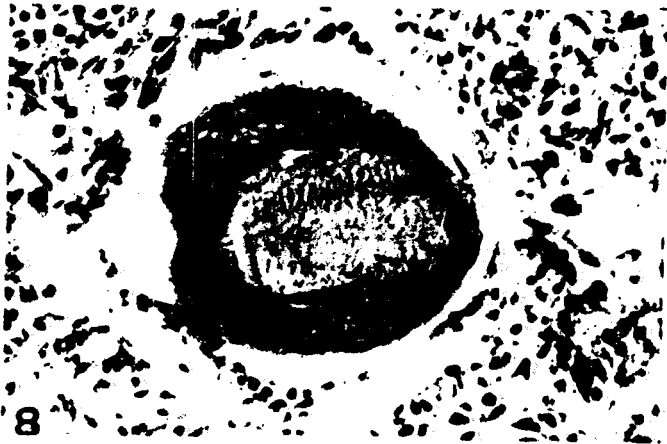
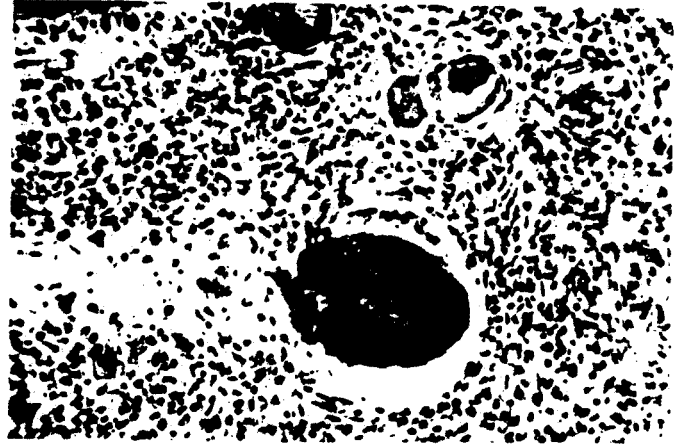
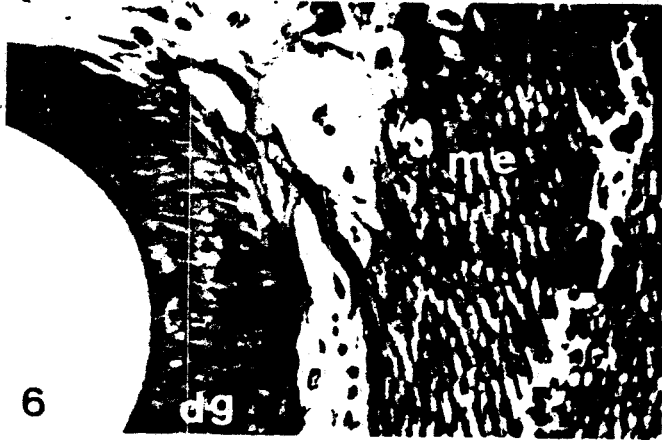


PLANCHE X

V - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire

FIG. 1 - 2 : Une perle de dentine laissant voir des canalicules dentinaires et une rangée d'odontoblastes. (1 X 60 - 2 X 100).

FIG. 3-4-5-6 : La dentine du germe dentaire se développe irrégulièrement en formant des excroissances ou des prolongements contournés qui peuvent s'unir à la MECE. (3 X 280 - 4 X 280 - 5 X 440 - 6 X 440)



BU
LILLE

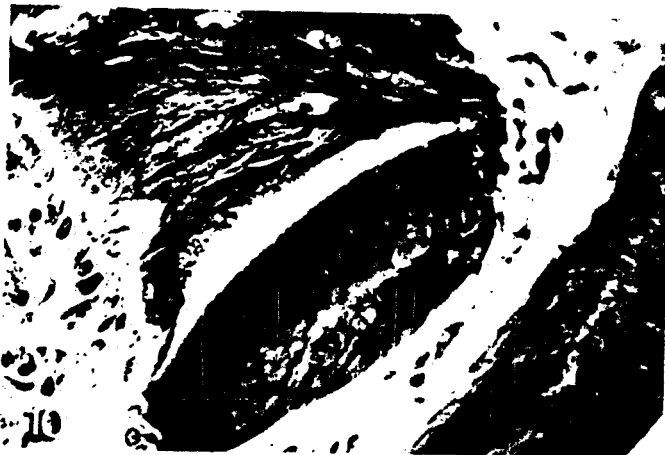


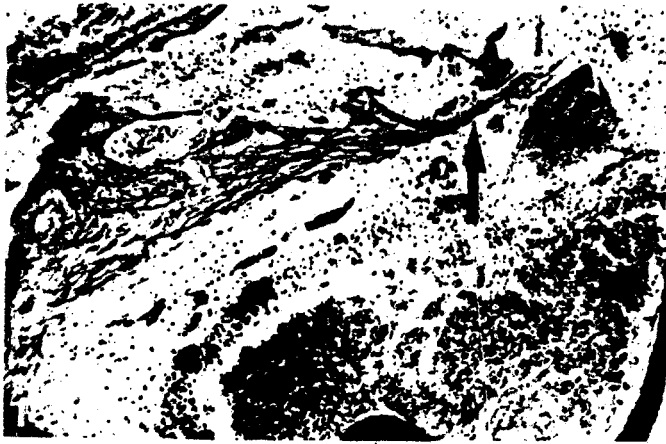
PLANCHE X (BIS)

- FIG. 7-8-9 : Les perles de dentine sont souvent isolées à l'intérieur de la papille du germe. (7 X 100 - 8 X 280 - 9 X 440).
- FIG. 10 : La dentinogenèse est presque parfaite, vers la gauche les canalicules apparaissent selon une section longitudinale, vers le centre la section est transversale. Une barrette d'émail sépare l'ostéodentine et l'orthodentine. (En bas à droite la dentine du germe).

dg : dentine du germe dentaire

me : matrice d'émail

pd : perle de dentine



BU
LILLE



PLANCHE XI

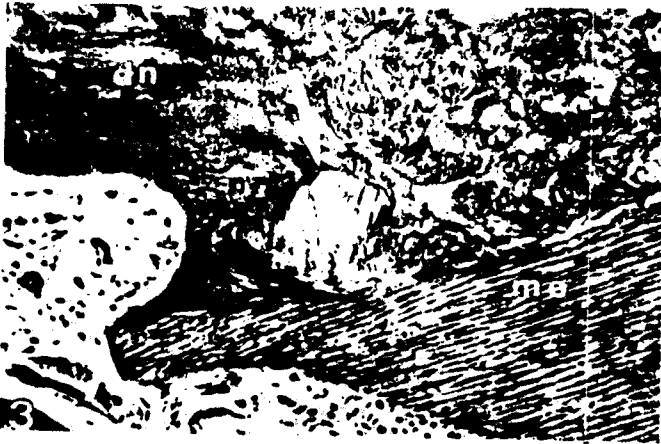
VI - Greffe dans le tissu conjonctif de MECE associée à un germe dentaire.

- FIG. 1-2 : Formation d'un ruban d'orthodentine. (1 X 60 - 2 X 180)
- FIG. 3-4 : Souvent l'interaction cellulo-matricale débute par une formation d'ostéodentine renfermant un grand nombre de cellules incluses, elle se poursuit en une dentine plus régulière, bordée d'odontoblastes qui ont formé des canalicules, mais qui est dépourvue de corps cellulaires inclus. (4 X 120 - 3 X 280)
- FIG. 5-6 : La structure très régulière de l'ilot de tissu dentaire visible au centre est presque parfaite. Il est toutefois difficile d'établir s'il s'agit d'une néoformation ou bien d'un morceau de MECE. (5 X 280 - 6 X 440).
- FIG. 7-8 : La présence d'un important amas épithélial dans le mésenchyme pulpaire a-t-il déclenché la formation du ruban d'orthodentine. (7 X 280 - 8 X 440)

E : amas épithélial

me : matrice d'émail

osd: ostéodentine



BU
LILLE

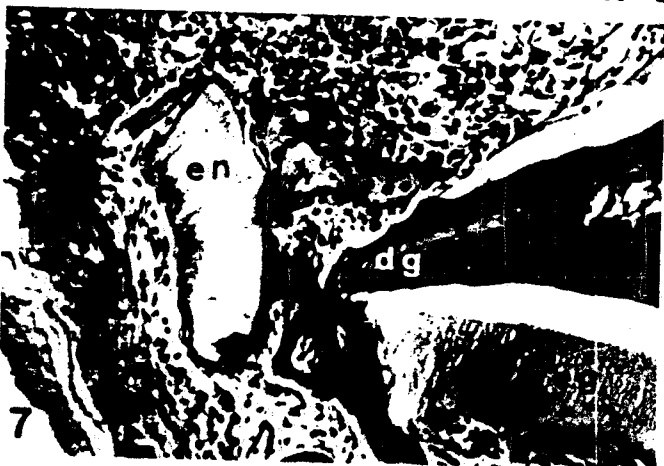
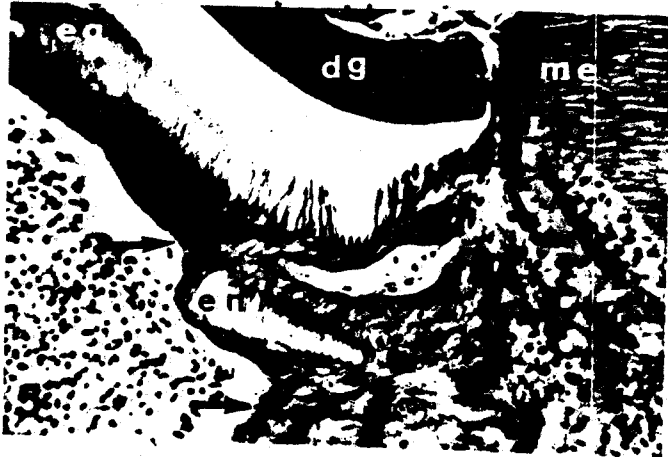
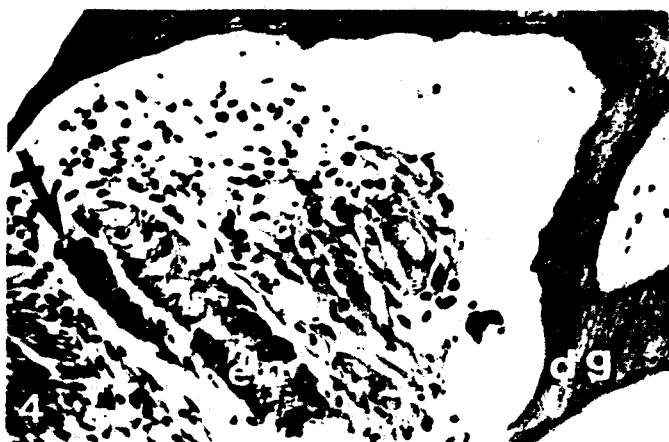
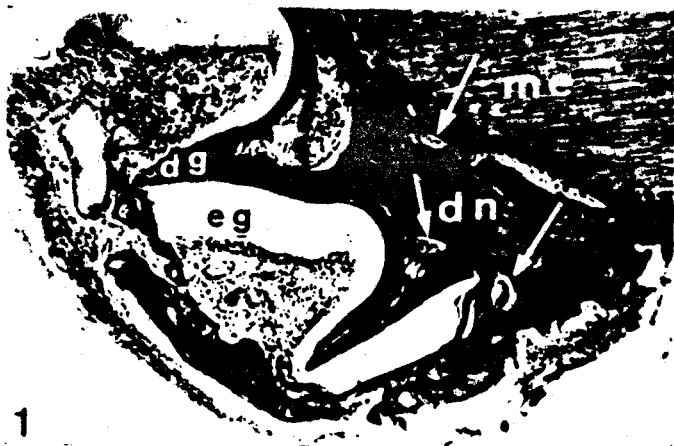


PLANCHE XII

Amélogénèse

- FIG. 1-2-3 : Formation de barrettes d'émail à l'intérieur de la papille dentaire : dans le tissu pulpaire et dans la dentine néoformée (1 X 100 - 2 X 440 - 3 X 280)
- FIG. 4 : Amélogénèse à l'extérieur du germe dentaire par accroissement de la couche d'émail du germe dentaire. La zone foncée accolée à l'émail est supposée être la couche génératrice (X 280)
- FIG. 5-6-7-8 : La zone hypothétiquement génératrice de l'émail néoformé est également présente si une barrette d'émail surnuméraire se forme le long de l'émail du germe (X 280)

dg : dentine du germe
dn : dentine néoformée
eg : émail du germe
en : émail néoformé
me : matrice d'émail



U
LILLE

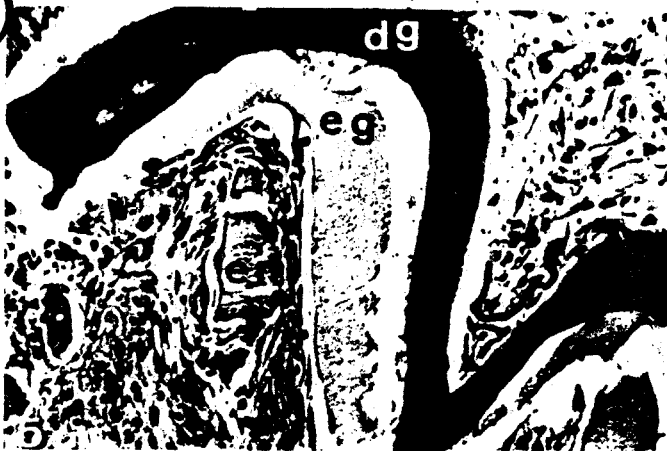


PLANCHE XIII

Amélogénèse (suite)

- FIG. 1-2-3 : La structure génératrice d'émail est presque constamment présente dans les sites de l'amélogénèse. (1 X 100 - 2 X 280 - 3 X 280).
- FIG. 4 : Dans certains cas cette structure s'estompe. La présence d'un amas épithélial est visible près de la barrette d'émail néoformé (280)
- FIG. 5-6-7 : Dans d'autres cas l'amélogénèse se développe en l'absence de structure génératrice. Des amas épithéliaux sont présents dans le voisinage immédiat de l'émail néoformé. (5 X 100 - 6 X 280 - 7 X 280)
- FIG. 8 : La structure génératrice s'interpose entre les différents plans d'émail néoformé et la couche d'émail du germe. (X440)

dg : dentine du germe

dn : dentine néoformée

eg : émail du germe

en : émail néoformé

allongée soit circulaire. A la périphérie de ce tissu on note la présence de cellules de forme presque rectangulaire, avec un noyau volumineux ; elles possèdent des prolongements fibrillaires qui s'avancent dans le tissu néoformé ; nous sommes en présence de dentine. L'ensemble forme une masse composite d'os et de dentine.

Cette néoformation est donc composée de deux structures : l'os et la dentine. Leurs rapports peuvent être variés : soit l'os est en continuité avec la dentine, soit il devient dense à la périphérie et une bande claire rectiligne le sépare de la dentine ; celle-ci présente tout le long de son front de formation des globules denses fortement colorés en bleu qui émettent des fibres loin vers l'intérieur du tissu conjonctif. (planche VIII ph 4.5) (planche IX ph 1.2

On rencontre également des îlots de dentine isolés, (planche X ph.3.4.5.6) ou bien des ponts reliés à la dentine du germe dentaire greffé. Sa structure prend un aspect nuageux ; elle ne possède pas la belle ordonnance géométrique de l'orthodentine. (planche X ph.1.2.7.8.9.10 **PLANCHE XI**)

C - Amélogénèse

Les interactions entre la MECE et le germe dentaire peuvent aboutir à la production d'émail qui se présente sous la forme de barrettes que l'on trouve : soit à l'extérieur du germe, doublant ou triplant la couche d'émail originelle ; soit à l'intérieur du germe dentaire en éléments plus petits ayant une largeur d'environ 200μ pour une longueur d'environ 700μ . D'autres éléments d'émail sont rencontrés à l'intérieur de la dentine néoformée ou même à l'intérieur de l'explant de MECE. Enfin, quelques éléments d'émail sont visibles à l'extérieur du germe dentaire. **PLANCHE XII - PLANCHE XIII**

La structure périodique analogue à celle du collagène est nettement visible à l'intérieur des barrettes d'émail ; elle prend une coloration vert pâle, et se trouve circonscrite par une formation prenant la coloration bleu dense de la dentine.

3 - Discussion

L'observation des interactions entre les tissus du germe dentaire et la MECE déclenchant la formation de fibrilles, d'os, de dentine et d'émail, confirme les conclusions des expériences précédentes. Nous allons étudier les différents éléments qui appuient nos hypothèses sur le rôle des matrices.

La fibrillogenèse revêt quatre aspects différents : certaines fibrilles (courtes) partent de la matrice vers le tissu conjonctif ; d'autres sont produites par les fibroblastes et s'unissent à la matrice ; un troisième groupe de fibrilles va constituer la matrice des tissus durs néoformés : os, dentine, émail, et enfin, à leur tour, les tissus néoformés émettent les fibrilles qui se perdent dans le tissu conjonctif.

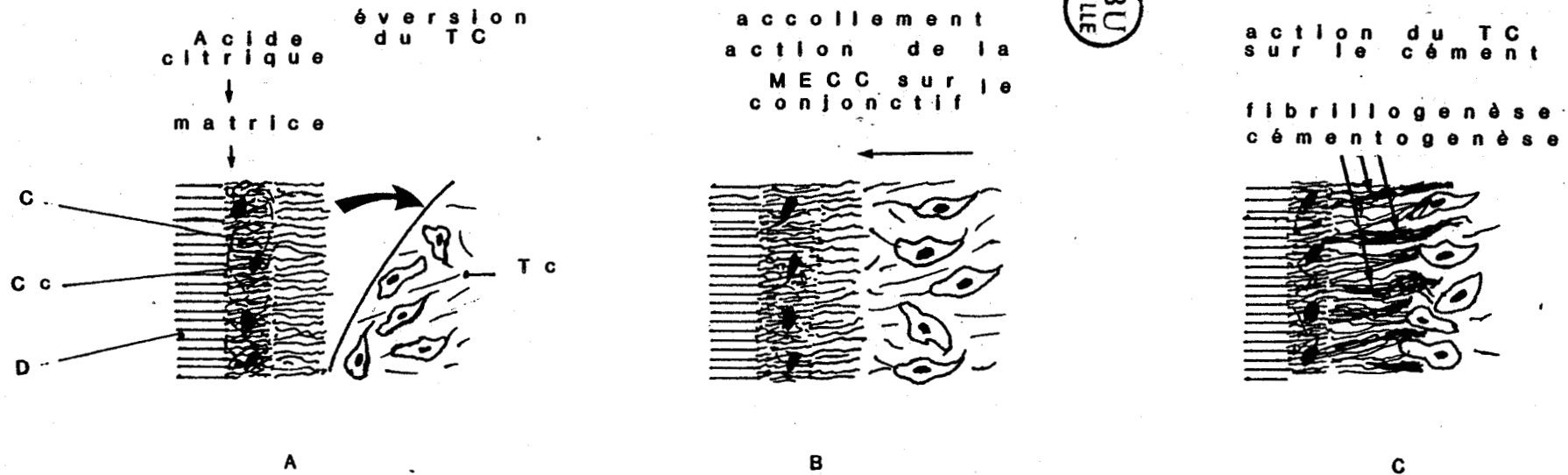


FIG. 13 : Schéma hypothétique du mécanisme de la formation d'un attachement gingival lors du traitement chirurgical des parodontopathies

A - Après éversion du tissu conjonctif et application d'acide citrique sur la surface radiculaire

(B) une partie du ciment déminéralisé libère la MEC qui par action sur les fibroblastes déclenche la fibrillogenèse (C).

- C - Cément
- Cc - Cémentocyte
- D - Dentine
- Tc - Tissu conjonctif

En ce qui concerne la diversité de formes des fibres observées, sachant que les grosses molécules de GAG sont intimement associées aux fibres visibles de la MEC du tissu conjonctif, et, que par le biais de ces molécules les MEC sont capables d'actions diverses sur les cellules : déplacements, modification du phénotype, forme du cytosquelette, on peut estimer que les fibres associées à ces molécules ont une forme et une structure adaptées au rôle qui leur est imparti.

Par exemple, la forme de fibrillogenèse assez particulière rencontrée le long des parois de la MECE où l'on observe des fibres courtes et larges suppose une action à distance des cellules, probablement par le truchement de la MEC du tissu conjonctif, capable de modifier la structure de la matrice greffée. D'ailleurs des transformations de la MECE ont été observées précédemment (voir : plus haut FIG. 8, FIG. 10).

On observe un processus analogue chez l'homme à la suite d'une intervention thérapeutique qui a pour but de créer entre le tissu conjonctif de la gencive et la surface radiculaire d'une dent, (dont l'alvéole se résorbe au cours de la maladie parodontale) un réseau de fibres reliant le ciment au tissu environnant. La surface radiculaire dénudée est d'abord traitée par l'acide citrique puis recouverte d'un lambeau gingival. Malgré l'absence des cémentocytes et des cémentoblastes un réseau de fibres néoformées attache la gencive à la surface de la racine. Ce qui suppose que la matrice cémentaire déminéralisée en surface voit sa trame protéinique être modifiée pour assurer la connexion avec les fibres du tissu conjonctif (FIG. 13). Cette modification a-t-elle pour origine l'action du tissu conjonctif ou bien est-ce la matrice du ciment qui déclenche la fibrillogenèse? L'une et l'autre hypothèses sont envisageables, mais il se produit, dans les deux cas, une modification de la matrice cémentaire qui autorise sa liaison biochimique aux fibres du tissu conjonctif.

A la suite de ces observations, il est possible de penser que les MEC sont modifiées par le tissu conjonctif pour former des fibres courtes servant d'ancrage aux fibres issues des fibroblastes.

L'aspect particulier de la fibrillogenèse produite par la dentine néoformée en regard de l'os et dont les fibres se perdent dans le tissu conjonctif est d'une interprétation plus délicate. En effet, le tissu néoformé est, dans sa partie voisine de l'os, apparenté à de la dentine mais il en perd très rapidement les caractères : peu de canalicules et de nombreuses cellules incluses ; il a une structure différente de celle de la dentine néoformée dans son voisinage immédiat. Le grand nombre de cellules sécrétrices

qui composent le tissu peut nous suggérer que la différenciation d'odontoblastes a été très rapide dans ce site et qu'ils sécrètent individuellement de la dentine, sans véritable histogénèse, ce qui rend compte de l'aspect lâche du tissu ainsi que de l'activité sécrétrice de ses cellules. Nous serions en présence d'un grand nombre d'odontoblastes sans organisation tissulaire.

Les facteurs **concourant** à la fibrillogénèse semblent multiples. Si la présence de cellules s'avère le plus souvent indispensable nous verrons à propos de l'amélogénèse qu'il est permis de penser que les MECE sont capables d'organiser et d'utiliser les éléments fibrillaires dispersés dans la MEC du tissu conjonctif voire même de les combiner avec leur propre substance.

Nous avons déjà constaté (FIG 3-8-10) que les MECD voient leur aspect modifié si on les place dans le tissu conjonctif : changement de la densité de coloration, formation de fibrilles courtes le long des parois, déformation sinueuse des tubuli de dentine ou d'émail, or ces modifications ne surviennent pas toujours là où les cellules conjonctives sont le plus intimement accolées à la MECE. De plus les MECE peuvent induire la formation à distance de tissu dur au milieu du tissu conjonctif. On peut donc suggérer que ces interactions se produisent par la voie extra-cellulaire.

Amélogénèse

La production d'émail est plus importante en quantité dans les expériences où l'on associe un germe dentaire "in toto" à la MECE que dans celles où l'on assemble la papille isolée du germe à la MECE.

Les conditions de la formation de l'émail semblent être les mêmes dans les deux cas à savoir : la présence de MECE et de cellules ou de tissu épithélial. Puisque la partie externe du germe dentaire est composée de l'épithélium adamantin ce qui constitue un site particulièrement favorable à l'amélogénèse, et explique la formation plus abondante d'émail à l'extérieur du germe.

Il est également intéressant de noter que la MECE agit à distance ; en effet, les barrettes d'émail néoformé sont rarement contigues à la MECE greffée mais on les trouve dans le tissu pulpaire : dans la dentine néoformée et aussi à l'extérieur du germe dentaire. Le mécanisme de cette action à distance non élucidé, a déjà été constaté ; UPHOLT et Coll. (1979) ont, à partir de m RNA, isolé du cartilage sternal d'embryon de poulet ou bien de cultures de bourgeon de membre différencié, puis transféré dans des milieux a-cellulaires tels que le germe de blé ou le réticulocyte, obtenu une protéine d'environ 340 000 daltons.

TREADWELL et Coll. (1980) ont également relaté la synthèse d'une protéine d'un poids moléculaire élevé par transfert de m RNA extra-cellulaire isolé à partir de cartilage articulaire d'ovin. DORFMAN et Coll. (1980 a,b) ont démontré la capacité de cette protéine à réagir par un anticorps clonal au CSPG. Cela indique que les protéines extra-cellulaires ont la capacité de modifier les protéines libres de leur environnement.

Au point de vue histologique, la structure de l'émail néoformé frappe par sa régularité, ce qui dans la plupart des cas le rend tout à fait comparable à l'émail normal. Cette observation peut être rapprochée de celle de l'orthodentine en ruban, pour laquelle l'influence des cellules épithéliales a été invoquée comme étant nécessaire à la formation d'une dentine à structure régulière. Dans le cas de l'émail où l'influence de l'épithélium est évidente, et dans le cas de la dentine où cette influence est très probable, il semblerait que les cellules épithéliales renferment le facteur histogénique indispensable à l'organisation des masses cellulaires néoformées.

4 - CONCLUSION

Les interactions tissulaires avec les MECE déclenchent les phénomènes suivants :

- 1 - la formation de quatre types différents de fibrilles,
- 2 - la formation de tissu osseux,
- 3 - la formation de dentine,
- 4 - la formation d'émail,

L'organisation des tissus néoformés serait contrôlée par un facteur issu des cellules ou des tissus épithéliaux.

QUATRIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE TISSU CONJONCTIF ET LA MECE INACTIVEE
PAR LA CHALEUR.

INTERACTIONS ENTRE LE TISSU CONJONCTIF ET LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE
D'EMAIL INACTIVEE PAR LA CHALEUR

Puisqu'il s'est avéré que l'association de MECE avec le tissu conjonctif originaire de la peau ou du mésenchyme pulpaire est suivie de la formation de tissu osseux, de dentine, d'émail et d'une production de fibrilles nous avons cherché à savoir si la substance extra-cellulaire de l'émail dentaire conservait ses capacités, intactes ou modifiées après avoir subi un traitement thermique.

A - Description de l'expérience

Le protocole expérimental du chapitre précédent a été repris : des morceaux de MECE ont subi un traitement thermique par ébullition dans de l'eau distillée pendant dix minutes. Ils sont ensuite insérés dans la papille de germes dentaires au stade néonatal ; l'ensemble est greffé dans l'espace sous cutané au sommet du crâne de dix souris adultes mâles ou femelles qui ont reçu chacune trois transplants. Après 21 jours "in situ" les explants sont observés au microscope photonique.

B - Résultats

L'examen histologique révèle à l'entour de l'explant d'émail la formation d'un réseau de fibrilles dans lequel on trouve enchassé de nombreuses cellules conjonctives.

On note la présence de dentine néoformée qui revêt différents aspects :

- soit celui de l'ostéodentine, en masses isolées ou bien prolongeant vers le milieu de la pulpe la dentine du germe dentaire.
- soit celui de perles denses laissant apparaître de nombreux canalicules,
- soit enfin sous forme de rubans de dentine très sinueux associés à de l'émail.

On remarque également la formation de quelques rares barrettes d'émail isolées.

c - Discussion :

En ce qui concerne la dentinogenèse, le traitement thermique de la MECE ne semble pas avoir altéré les capacités d'interaction de la matrice sur les tissus de la papille dentaire. La différence dans les résultats de l'interaction s'observe par l'apparition d'orthodentine sous forme de rubans le plus souvent doublés d'émail néoformé.

De ces résultats on peut déduire quelques renseignements sur la nature des protéines de la MECE qui sont à l'origine des interactions. Puisque parmi les composants de la matrice, les chaînes protéiniques les plus longues sont les plus faciles à dénaturer il semble que l'agent actif soit une protéine courte, de faible poids moléculaire, analogue aux hormones qui conservent leur activité après un traitement thermique. Est-il nécessaire de rappeler les traitements physiques et chimiques que les matrices ont subi avant la transplantation : déminéralisation par HCL, stérilisation à l'eau phénolée, extraction à l'alcool et enfin lyophilisation. Cette résistance considérable aux agents physiques et aux agents chimiques nous permet d'estimer que la protéine active est de nature glucidique.

En ce qui concerne l'amélogénèse, la quasi absence de barrettes isolées d'émail néoformé ainsi que l'existence de rubans d'émail accolés le long de l'orthodentine suggère que le traitement thermique a modifié le ou les protéines responsables de l'amélogénèse. Comment expliquer la formation d'émail le long des rubans de dentine? Puisqu'en effet jusqu'ici dans les expérimentations antérieures les rubans sont formés uniquement d'orthodentine. Il faudrait envisager que la dentine néoformée soit capable de déclencher la différenciation d'améloblastes à partir des cellules des débris épithéliaux isolées dans le mésenchyme pulpaire.

Les observations recueillies permettent d'avancer : qu'après avoir subi un traitement thermique les MECE conservent d'une part la capacité de différencier les odontoblastes à partir du tissu conjonctif environnant et d'autre part voient leur capacité à différencier des améloblastes sinon annulée du moins réduite.

Le mésenchyme de la papille du germe dentaire comporte donc des cellules qui sont prédéterminées pour la différenciation soit en ostéoblaste ou odontoblaste soit en améloblaste. Cette orientation leur a sans doute été conférée

par les cellules de la couche interne de la gaine de HERTWIG lors de l'édification radulaire. Pour expliquer les réactions partielles de la papille dentaire, on pourrait penser que l'ensemble des cellules du mésenchyme pulpaire n'a pas pu avoir de contact direct avec celles de la gaine et que par conséquent certaines n'ont pas acquis de potentialité particulière ce qui aboutit à des formations dentinaires bien isolées : perles ou rubans de dentine.

Il serait également permis de supposer que la prédétermination aurait son siège dans la MEC du mésenchyme où elle ne serait pas répartie de façon uniforme ; ou bien, est-ce que certains composants de la matrice sont réintroduits dans les cellules par phagocytose ou par pinocytose? Ce qui se produit par exemple pour le collagène nouvellement synthétisé dont une grande partie est dégradée à l'intérieur de la cellule (GROSS 1981) cela expliquerait l'action sporadique de la MEC. On peut également noter que la nature des molécules de MEC produite par les fibroblastes peut varier selon les impulsions de l'environnement ce qui modifie le type de collagène produit (CONRAD 1980, HAY, 1980).

Il ne faut pas perdre de vue ce que nous essayons de comprendre dans le développement embryonnaire : l'expression et la stabilisation du génome. Les cellules qui sont prédifférenciées peuvent répondre différemment à une molécule inductrice contenue dans la MEC, de sorte que des fibroblastes, des ostéocytes, des chondrocytes, des odontoblastes ou des améloblastes peuvent être engendrés par les cellules de la papille dentaire qui sont des cellules mésenchymateuses secondaires issues de la crête neurale, elles représentent une lignée différente de celle des cellules du mésoderme épithélial, mais les deux lignées ont une origine commune : le mésenchyme primaire de la ligne primitive. Dès lors on peut admettre qu'une modification de l'environnement, en l'occurrence la MEC, peut infléchir la différenciation dans diverses directions. Par ailleurs, KONIGSBERG et HAUSCHKA (1965) ont démontré que l'action du mésenchyme au cours des interactions tissulaires avait pour vecteur le collagène produit par les fibroblastes.

Enfin, il est utile de mentionner que tout trauma infligé à un tissu ou à un organe déclenche la formation de collagenase et aussi d'inhibiteurs de la synthèse du collagène, et, que ces produits peuvent en agissant sur la MEC, modifier le déroulement des interactions cellulaires.

CINQUIEME PARTIE :

INTERACTION ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS DE
TISSU EPITHELIAL.

Vème PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS DE TISSU
EPITHELIAL.

A - Expérimentation

Dans des conditions expérimentales identiques à celles utilisées pour les greffes de transplants de MECE bouillie nous avons placé à l'intérieur de germes dentaires des morceaux d'épithélium buccal : soit vivant, soit dévitalisé par immersion dans de l'eau bidistillée pendant une heure.

L'expérimentation a été réalisée sur des souris adultes des deux sexes réparties en deux groupes A et B.

GROUPE A : cinq souris ont reçu chacune trois germes dentaires renfermant de l'épithélium buccal vivant.

GROUPE B : cinq souris ont reçu chacune trois germes dentaires renfermant de l'épithélium buccal dévitalisé.

Les transplants ont été prélevés après 21 jours de greffe.

B - Résultats

GROUPE A : (germe dentaire associé à de l'épithélium vivant)

On observe à l'examen au microscope photonique la production de dentine à l'intérieur du germe dentaire ; la dentinogenèse est imparfaite et revêt l'aspect de l'ostéodentine ; la néoformation est confinée à l'intérieur d'une seule pointe cuspidienne. La fibrillogenèse est très développée dans toute la papille dentaire.

GROUPE B : (germe dentaire associé à de l'épithélium dévitalisé)

L'examen révèle la formation de dentine soit sous la forme d'ostéodentine soit sous la forme de grosses perles montrant des canalicules bien dessinés. On observe également des barrettes d'émail néoformé situées ou bien à l'extérieur du germe dentaire ou bien à l'intérieur des blocs de dentine néoformée. Ces productions sont beaucoup plus importantes en volume que celles obtenues avec de l'épithélium vivant. On note enfin de la fibrillogenèse à l'intérieur du germe dentaire.

C - Discussion

L'étude du problème de la différenciation de dentine et d'émail à l'intérieur du germe dentaire sous l'action de la MECE se trouve élargie puisque nous obtenons les mêmes productions avec du tissu épithélial.

Il s'en suit que l'épithélium détient à peu près les mêmes capacités d'interaction avec le tissu pulpaire tant en qualité : fibrillogénèse, dentinogénèse et amélogénèse qu'en quantité. Il est cependant remarquable que le tissu épithélial dévitalisé se montre nettement plus actif que l'épithélium vivant. Pourtant la matrice extracellulaire de l'épithélium est très réduite en volume si on la compare à celle de la dentine ou de l'émail. Seule la membrane basale nous semble capable d'abriter les éléments nécessaires pour déclencher l'histogénèse. Or il s'avère que dans nos expériences la membrane basale a été prélevée en même temps que l'épithélium puisque la séparation d'avec le tissu conjonctif a été effectuée par des moyens mécaniques : scalpels et ciseaux, dans le but d'éviter une éventuelle dénaturation chimique des composants protéiniques. Il est remarquable toutefois que l'action dévitalisante de l'eau distillée ne paraît guère modifier la nature des protéines actives mais semble au contraire avoir pour effet de stimuler la réactivité de l'épithélium. Ce fait corrobore le résultat des observations précédentes où il a été démontré que le traitement physique favorise l'expression de la capacité histogénique des protéines de la MECE. Il serait intéressant de procéder à des expérimentations au cours desquelles l'épithélium subirait la même préparation physico-chimique que celle imposée à l'émail et de vérifier par une analyse biochimique si nous sommes en présence du même type de protéine réactogène pour les deux produits.

Par des travaux analogues HALL (1982) a obtenu des formations osseuses en greffant, dans le tissu conjonctif, de l'épithélium dévitalisé, ce qui démontre la capacité histogénique d'un tissu non-vital.

Avec une substance non vitale : le collagène, IVANOF et CHEKHTER (1974) ont obtenu des résultats très intéressants. En effet, à la suite de travaux antérieurs, CHEKHTER (1966 et 1971), portant sur l'utilisation d'éponges de collagène pour la guérison des plaies, des brûlures et des ulcères trophiques ont imaginé de placer des éponges de collagène dans l'espace endodontique après amputation vitale partielle de la pulpe : après deux et trois mois ils observent la formation de ponts dentinaires oblitérant l'orifice canalair

NEVINS et Coll. (1977, 1980) puis BORROT-AULEM (1984), au moyen de greffes intra-coronaires d'un gel de collagène associé à du phosphate de calcium sur des dents immatures, ayant subi soit une pulpectomie totale soit une pulpectomie partielle, ont obtenu la formation d'ostéodentine réparatrice ainsi que l'apexogénèse. Ces résultats confirment le pouvoir histogénique du tissu pulpaire et aussi celui des tissus périapicaux, en présence de matrice extracellulaire.

D - CONCLUSION :

L'ensemble des expérimentations des différents auteurs, que nous venons d'évoquer **rapidement**, aboutit par des voies diverses à des résultats identiques à savoir le déclenchement de la différenciation cellulaire puis de l'histogenèse par la mise en relation du tissu conjonctif : soit avec une matrice extra cellulaire non vitale ou vitale, soit avec du collagène.

La constance des résultats est remarquable parce qu'elle découle de l'observation d'un nombre de cas fort important.

Dans l'ensemble, les interactions observées présentent une analogie avec celles qui président au développement embryonnaire puisqu'en effet les matrices d'origine ectodermique : émail et épithélium provoquent des réactions plus étendues et plus variées (os, dentine, émail) que les matrices d'origine mésodermiques : dentine et collagène dont la production reste limitée à des tissus d'origine également mésodermique : os, dentine, ciment.

Si l'importance de la lame basale de l'épithélium a été évoquée au cours de la discussion, c'est parce qu'il faut se rappeler que l'émail prélevé pour la confection des matrices déminéralisées a été choisi dans la zone la plus proche possible de la jonction amélodentinaire qui correspond à la lame basale de l'épithélium adamantin interne. De la difficulté de prélèvement de cette zone (si on ne veut absolument pas prélever en même temps des parties de dentine) découle un manque de finesse de l'expérimentation qui interdit des conclusions formelles sur les capacités propres de la lame basale. Des protocoles expérimentaux affinés permettront sans doute une approche plus précise du problème.

SIXIEME PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS
INORGANIQUES

VIème PARTIE :

INTERACTIONS ENTRE LE MESENCHYME PULPAIRE ET DES TRANSPLANTS
INORGANQUES.

A - Expérimentation

Selon le protocole opératoire précédent nous avons tenté de mettre en évidence les capacités d'interaction entre des substances inorganiques et le mésenchyme dentaire. D'abord nous pouvons dire que différentes substances minérales testées : carbone, métaux, Kaolin, se sont avérées inopérantes. Puis des résultats intéressants ont été remarqués lors de greffes pendant vingt et un jours de morceaux de filtre nuclépore dans le mésenchyme de la papille de dents prélevées au stade néonatal. Vingt implantations ont été réalisées dans l'espace sous cutané au sommet du crâne de souris adultes.

B - Résultats

Au microscope photonique on observe l'aspect sain des tissus de la papille dentaire. Vers la partie apicale du mésenchyme du germe dentaire on note la présence d'une fibrillogenèse importante qui relie une masse d'ostéodentine néoformée, d'une part, au tissu conjonctif pulpaire et, d'autre part, au tissu conjonctif du follicule dentaire. Dans trois cas, sur les vingt cas observés, nous avons noté la présence discrète d'émail néoformé.

C - Discussion

A l'instar du collagène la substance fibrillaire des filtres s'avère capable de déclencher la différenciation cellulaire et l'histogénèse. Si l'on peut envisager qu'une protéine soit vectrice de l'induction dans le cas de matrice extra-cellulaire de dentine, d'émail ou de collagène, le mode d'action de la substance du filtre nuclépore est plus difficilement explicable. Se peut-il que des facteurs physiques soient impliqués plus ou moins directement dans la dédifférenciation ainsi que dans la redifférenciation cellulaire.

Au cours d'expériences sur la régénération de membres d'amphibiens (THORNTON, 1953, HAY, 1974, TASAVA et MESCHET 1975) constatent que l'amputation déclenche l'apparition de collagénase ce qui a pour effet de détruire les composants collagéniques de la matrice : des cellules bien différenciées sont libérées à partir du cartilage, de l'os, et des muscles existants ; elles acquièrent rapidement les caractères des cellules mésenchymateuses, formant un blastème qui se différencie pour former le nouveau membre. De plus, les cellules peuvent se différencier en un tissu différent de celui de leur origine. (NAMENWIRTH, 1974, WALLACE, 1981). Enfin les membres amputés sont riches en collagène II, et les cellules dédifférenciées du blastème forment du collagène I ; le collagène II ne réapparaît que lorsque le nouveau cartilage est présent.

Des observations analogues ont été faites lors de cultures "in vitro" de chondrocytes (MAYNE, 1976, BENYA et Coll. 1978, VON DER MARK 1980)

Ces faits jettent une lumière sur les changements phénotypiques des cellules déclenchés par un facteur physique : amputation, mise en culture, qui modifie par le truchement des enzymes (collagénase, ^{hya}luronidase) le collagène et aussi la substance fondamentale qui lui est associée, ce qui crée les conditions favorables aux mouvements de dédifférenciation et de redifférenciation cellulaire.

Le phénomène de dédifférenciation n'est pas mis en évidence dans notre expérimentation, seule la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes est constatée. Ce qui peut laisser supposer qu'en l'absence d'inducteurs organiques une modification de la matrice extra-cellulaire serait suffisante pour amener la différenciation cellulaire. Cette hypothèse permettrait de surcroît d'expliquer l'apparition d'émail néoformé à distance du filtre greffé dans la papille dentaire.

Comment se fait-il que les cellules ectodermiques contenues dans le mésenchyme pulpaire se transforment invariablement en améloblastes? Ce fait, pratiquement constant dans toutes nos expérimentations survient dès que les cellules ectodermiques sont mises en présence d'un agent (MECE ou

filtre) qui modifie leur contexte biochimique. On peut penser que les débris ectodermiques de la papille dentaire ont pour origine lointaine l'épithélium buccal ; leur origine plus proche est d'abord la lame dentaire puis le bourgeon dentaire constitué, lui, d'un épithélium bien spécifique et que la relation antérieure avec la lame basale de l'épithélium interne leur a conféré la capacité, non révélée, de se différencier en améloblaste. Les exemples d'inducteur et de l'induction de transition sont assez rares au cours des interactions tissulaires chez l'embryon. Les molécules qui peuvent être impliquées dans ces réactions devraient avoir subi un passage dans une matrice et, dans certains cas, avoir contracté une liaison avec le collagène. C'est le cas par exemple pour la différenciation des synapses neuro-musculaires (BURDEN et Coll. 1979). Il est remarquable, dans le cas présenté ici, que l'action amélogénique du filtre serait de mobiliser un facteur lié à la matrice collagénique pulpaire agissant sur les cellules épithéliales déjà marquées par une induction de transition. Est-ce que cela ne remettrait pas en cause le pouvoir inducteur propre à la MECE? "C'est un effet particulièrement curieux de la matrice (pulpaire) parce que les cellules induites font une chose que normalement elles ne feraient pas. L'induction semble impliquer que le facteur spécifique du mésenchyme, pressenti par GROBSTEIN (1967) soit nécessaire pour compléter les effets inducteurs moins spécifiques des molécules de la matrice extra-cellulaire". (HAY 1981) Cette hypothèse devrait être modifiée pour pouvoir s'appliquer exactement à nos observations puisqu'en fait le filtre implanté ne renferme pas de molécules analogues aux molécules d'une MEC. Seul le facteur physique semble pouvoir déclencher le pouvoir inducteur de la MEC du mésenchyme pulpaire.

L'étude histopathologique de la pulpe d'une dent adulte fonctionnelle nous démontre que le tissu dont elle est formée a une capacité singulière de réaction aux agents physiques qui l'aggressent sous la forme de micro-trauma (chocs thermiques répétés, surcharge occlusale). L'action souvent renouvelée de ces traumatismes déclenche des phénomènes de minéralisation pulpaire sous forme de dépôts soit diffus, soit très localisés (pulpolithes). La formation de ces dépôts suppose l'existence de cellules aptes à la sécrétion de sels minéraux, voire d'une matrice capable de les organiser. Les éléments figurés estimés responsables de la minéralisation sont en premier lieu les

tissus vasculaires, mais il n'est pas démontré qu'ils soient les seuls en cause puisqu'on trouve ces concrétions autour de cellules mortes, de fibres collagéniques, ou encore, entourées de cellules ressemblant à des odontoblastes (TORNECK 1980). Enfin l'aspect extérieur brillant de ces nodules peut faire penser à une structure voisine de celle de l'émail.

En conclusion la transplantation d'un filtre nucléopore dans le mésenchyme pulpaire libérerait par voie enzymatique les facteurs de la MEC capable de modifier le phénotype des cellules mésenchymateuses et celui des cellules épithéliales ayant subi antérieurement une induction de transition au contact de la membrane basale de l'épithélium interne (ou externe) du germe dentaire.

L'action du filtre reste très modeste si on la compare aux interactions plus importantes et plus variées des matrices extra-cellulaire de dentine ou d'émail.

CONCLUSION GENERALE

Les recherches expérimentales sur la formation des tissus minéralisés que nous venons d'exposer démontrent le rôle qui peut être rempli par les matrices extracellulaires dans la cytodifférenciation, l'histogenèse et les déplacements cellulaires.

I - TOLERANCE :

Les MEC d'os, de dentine ou d'émail ainsi que l'épithélium non vital utilisés en hétérogreffes ne déclenchent pas de phénomènes immunologiques pendant un laps de temps d'au moins 21 jours.

II - INTERACTIONS :

Les MEC apparaissent à la fois sensibles à l'action cellulaire et capables de modifier le comportement des cellules. On peut les considérer comme des prolongements de la membrane cellulaire.

Les interactions cellulo-matriciales s'établissent au cours de greffes; d'une part la matrice agit sur les cellules environnantes et d'autre part les tissus modifient au moins une partie de la matrice.

Ces modifications revêtent soit un aspect global : modification en masse d'une partie importante de la matrice, soit un aspect restreint limité à la zone entourant les corps cellulaires du tissu-hôte.

III - CHIMIOTACTISME :

Le chimiotactisme des MEC pour les cellules du tissu conjonctif est un phénomène constant pour les MECD et les MECE mais il n'a pas été remarqué pour les MECO.

La pénétration cellulaire est lointaine et massive à l'intérieur des MECD et MECE; pour ces dernières, le cheminement cellulaire de part en part de l'explant permet de s'interroger sur l'existence de cloisons organiques transverses ou sur leur éventuelle destruction au cours de la préparation des matrices.

Il est remarquable, par ailleurs, que les traitements physiques et chimiques ne modifient que très peu les structures organiques des MEC, et n'altèrent pas leur réactivité.

IV - FIBRILLOGENESE :

Les MEC d'os, de dentine et d'émail déclenchent la fibrillogenèse dans le tissu conjonctif, dans le tissu osseux ainsi que dans le mésenchyme pulpaire. La formation de fibrilles procède d'une action double : celle de la matrice sur le tissu environnant et celle du tissu sur la matrice. La fibrillogenèse se présente sous quatre aspects :

- a - des fibres émises par l'explant s'unissent aux fibres du tissu conjonctif,
- b - des fibres courtes et massives sont intimement liées à la MEC mais gardent une extrémité libre,
- c - des fibres servent à constituer la matrice des tissus néoformés : os, dentine, émail,
- d - des fibres sont émises par les tissus néoformés surtout l'os et la dentine.

V - OSTEOGENESE :

L'ostéogénèse représente en volume la masse la plus importante de tissu néoformé, elle peut revêtir différentes formes :

- a - une couche mince composée d'une ou deux assises cellulaires,
- b - en ponts d'os comparables aux travées osseuses des os plats,
- c - en tissu présentant des analogies de structure avec la dentine, on rencontre souvent des néoformations osseuses et dentinaires contigues,
- d - en rubans larges et contournés,
- e - en îlots dans le tissu conjonctif à distance du transplant de matrice.

La production osseuse la plus importante est provoquée par des greffes de MECO et de MECD associées dans le tissu conjonctif, ainsi que par des greffes de MECD ou de MECE dans le tissu osseux.

VI - DENTINOGENESE :

La dentinogénèse est déclenchée par :

- des greffes de MECO et de MECD associées dans le tissu conjonctif ou dans le tissu osseux,

- des greffes de MECE dans le tissu osseux, ou, dans le tissu conjonctif si on l'associe à du tissu de la papille dentaire.

La dentinogenèse aboutit à différentes productions :

- a - de l'ostéodentine comportant des corps cellulaires inclus,
- b - de l'orthodentine, sans inclusion cellulaire, mais montrant des canalicules dentinaires et une rangée d'odontoblastes.

Les productions sont massives et contigues au transplant dans le cas de l'ostéodentine, ou bien plus discrètes et à distance de l'explant dans le cas de l'orthodentine en ruban ou en perles (l'ostéodentine peut être, dans certains cas, également produite à distance).

L'induction à distance aurait pour origine une substance diffusible. Or le tissu conjonctif est à l'état solide et non liquide, la diffusion des molécules y est forcément très restreinte. De plus, sachant que l'induction n'est pas le fait d'une substance soluble, mais qu'elle se produit par un contact cellulaire intime, la seule voie de transmission envisageable est celle de la MEC par modification de ses molécules. Les échanges cellule-matrice-cellule sont orientés et polarisés en fonction de l'organisation des éléments structuraux de la matrice. Les inductions à distance issues de MECD ou des MECE relèveraient de ce processus.

La formation d'orthodentine survient dans le tissu conjonctif là où des cellules épithéliales sont présentes. Ces amas cellulaires, comme tous les épithéliums, sont unis ou séparés du tissu conjonctif par une membrane basale, et ils sont prédéterminés par leur origine : la couche interne de l'épithélium adamantin. La membrane basale organise la morphogenèse de la dentine néoformée dans le tissu pulpaire.

VII - CEMENTOGENESE :

Les greffes de MECO et MECD associées dans le tissu conjonctif aboutissent assez rarement à la production de ciment ce qui peut s'expliquer par l'absence quasi constante de cellules épithéliales du follicule dentaire.

VIII - AMELOGENESE :

La production d'émail est obtenue par des greffes en association de mésenchyme pulpaire et de MECE, ou bien, par insertion de MECE dans la papille du germe dentaire. Dans les deux cas la présence de cellules épithéliales résiduelles semble indispensable à la formation de ce tissu.

L'émail néoformé, soit à l'intérieur soit à l'extérieur du germe dentaire, se présente sous la forme de barrettes beaucoup plus courtes mais de même largeur que celle de l'émail recouvrant les cuspides du germe ; son histogénèse est parfaite ce qui permet de conclure que le tissu épithélial est indispensable à l'orthogénèse tissulaire.

IX - MINERALISATION :

Les tissus néoformés au cours des interactions cellulo-matriciellees sont tous minéralisés. Il s'avère que leur développement est complet puisque la formation de la matrice et sa minéralisation sont pratiquement synchrones.

Nos résultats posent de nombreuses questions auxquelles nous nous efforçons de répondre.

Notre compréhension des phénomènes de tolérance des transplants par les tissus hôtes de l'homme ou de la souris ne trouve pas d'assise dans nos connaissances actuelles de l'immunologie . Les futures expérimentations révéleront peut-être un résultat paradoxal qui sera le point de départ de nouvelles observations.

D'autres problèmes sont soulevés par les interactions cellulo-matriciellees en particulier, quel est le composant de la MEC du tissu conjonctif (ou des cellules) qui modifie en partie le transplant de dentine ou d'émail? Il faudra sans doute attendre que la caractérisation des protéines matriciellees et la connaissance du domaine exact de leur activité pour savoir comment elles réagissent avec l'environnement et déclenchent des inductions à distance.

Est-ce que la fibrillogénèse a pour origine unique les fibroblastes ou bien est-ce la MEC du tissu conjonctif qui permet la formation de fibrilles à partir des MECD et des MECE? Nous connaissons déjà les capacités de remodelage rapide de certains tissus : l'utérus après la fin de la gestation, la cicatrisation, la régénération, les modifications squelettiques, la fibrillogénèse accélérée du ligament des dents à croissance continue et au cours de l'éruption dentaire, celle des insertions des ligaments ou des tendons dans l'os et dans le muscle. Le remaniement du collagène est fréquent au cours du développement, au cours de la morphogénèse des organes nouveaux qui succèdent à d'autres ébauches, au cours de la formation des os longs par ossification enchondrale, et le meilleur exemple reste celui des métamorphoses des anoures et d'autres batraciens. La dégradation du collagène et sa formation soulèvent encore beaucoup de problèmes biochimiques mal connus.

La grande variété de forme et de structure des fibres que nous avons obtenues montre que le processus peut avoir des origines différentes et probablement faire appel à plusieurs composants des MEC.

Le chimiotactisme des matrices et les déplacements cellulaires dans leurs espaces libres est un fait que dès maintenant nous cherchons à préciser. La microscopie électronique montre que toutes les protéines des canalicules dentinaires ne sont pas complètement supprimées au cours des traitements préparatoires des matrices. Est-ce que ce sont ces protéines résiduelles qui attirent les cellules de l'hôte? Est-ce la MEC elle-même? Comment se déroule la progression des cellules dans des canaux à moitié obstrués? Par lyse ou par "phagocytose" des protéines de l'environnement? Si les cellules sont capables d'absorber des protéines externes, peuvent-elles tenir compte des informations véhiculées par ces substances? Dès maintenant des travaux en cours nous permettent de penser que le chimiotactisme de matrice se manifeste "in vitro", qu'il agit à distance et dans un milieu "non liquide".

D'autres expérimentations vont sans doute nous permettre d'isoler les protéines qui jouent un rôle dans le chimiotactisme.

Comment peut-on obtenir du ciment?

L'obtention de ciment, bien que rare, semble réalisable. Il est en effet possible de rassembler les éléments nécessaires à sa production en faisant agir les cellules de la zone périfolliculaires ou bien en isolant une nouvelle matrice, celle de l'os alvéolaire, par exemple.

La différenciation des cellules pulpaires soit en odontoblastes, soit en scléroblastes mérite une étude plus approfondie. Est-ce une enzyme pulpaire qui modifie les ordres de différenciation émis par les MEC? Les scléroblastes ont-ils pour origine des odontoblastes ou des ostéoblastes mis en activité avant le stade ultime de leur différenciation? Les odontoblastes fonctionnels peuvent-ils sécréter dans le mésenchyme pulpaire une matrice de nature différente de celle de la dentine? Le système nerveux joue-t-il un rôle dans ces modifications?

Le rôle morphogénétique que nous avons attribué aux cellules épithéliales peut-il être mis en évidence dans d'autres expérimentations?

Les hypothèses émises sur la structure de l'émail peuvent être vérifiées en modifiant les méthodes de déminéralisation et de préparation des matrices.

La nature de la zone fibrillaire fortement colorée en bleu qui, dans nos préparations est présente lors de l'amélogénèse et quelquefois absente (amélogénèse intrapulpaire) doit être précisée, de même que l'absence d'améloblastes et d'ailleurs de toute autre cellule dans certains sites de néoformation de l'émail.

Sachant que chaque étape d'un processus biologique de développement, de remplacement des tissus ou simplement de leur maintien représente un équilibre permanent et sans cesse réajusté, nous devons élargir le champ d'application de cette notion et l'étendre aux MEC qui sont en relation active permanente avec les cellules et avec l'environnement. Les MEC n'étant pas immobiles il est facile d'imaginer que leur biosynthèse ou leur maintien subissent des atteintes pathologiques, soit par déficience génique, soit par maladies acquises, soit enfin par des variations de l'environnement. Ce qui peut jeter une lumière sur des syndromes à étiogénie obscure qui détruisent, d'une manière encore inexplicquée, les tissus dentaires et les tissus péri-dentaires.

B I B L I O G R A P H I E

- ALBRECHT-BUEHLER, G. - (1977) - The phagokinetic tracks of 3T3 cells. *Cell* 11: 395-404.
- BANG, G., URIST, M.R. - (1967) - Bone induction in excavation chambers in matrix of decalcified dentin. *Arch. Surg.* 94:781.
- BRADFORD, E.W. - (1967) - Microanatomy and histochemistry of dentine.
in : Structural and chemical organization of teeth.
II p. 3-32 A.E.W. MILES Edit. Academic press NEW YORK and LONDON.
- BURDEN, S.J. SARGENT, P.B., and Mac MAHAN, U.J. - (1979) - Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in absence of nerve. *J. Cell. Biol.* 82 : 412-425.
- CHEKHTER, A.B., KHILKIN, A.M., DRONOF, A.F. et Coll. - (1966) - La transplantation expérimentale des organes et des tissus, pp 256-288, MOSCOU.
- CHEKHTER, A.B. - (1971) - La base expérimentale et morphologique de l'utilisation du collagène en médecine. Thèse de Doctorat, MOSCOU.
- CHIQUET, M., PURI, E.C., and TURNER, D.C.- (1979) - Fibronectin mediates attachment of chicken myoblasts to a gelatin-coated substratum, *J. Biol. Chem.* 254 : 5475-5482.
- COLIN, G.H., STEEL and MORRIS, G.P. - (1977) - A simple technique for elective staining of neurosecretory products in epoxy sections with paraldehyde fuschine. *Can.J.Zool.* 55 : 1571-1575.
- CONRAD, G.W., DESSAU, W. and VON DER MARK, K. - (1980) - Synthesis of type III collagen by fibroblasts from the embryonic chick cornea.
J. Cell. Biol. 84 : 501-502.
- CULP, L.A., MURRAY; B.A., ROLLINS, B.J. - (1979) - Fibronectine and proteoglycans as determinants of cell-substratum adhesion. *J. Supramol. Struct.* II : 401-427.
- DECHAUME, M. - (1949) - Précis de stomatologie. pp. 187 - MASSON et Cie Ed. PARIS VI.
- DORFMAN, A. HALL, T., HO, P.L., FITCH, F. - (1980 a) - Clonal antibodies for core protein of chondroitin sulfate proteoglycan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 : 3971-3973.
- DORFMAN, A., VERTEL, B.M., SCHWARTZ, N.B. - (1980 b) - Immunological methods in the study of chondroitin sulfate proteoglycans; in : Current topics in Developmental Biology (M. FRIEDLANDER, Ed.) pp. 169-198, Academic Press, NEW YORK.

- EISENMAN, D.R. - (1980) Oral histology. Development, structure, and function
Chap. XI - PP. 194 - C.V. Mosby Company. Saint Louis MISSOURI 63141
U.S.A.
- ENLOW, D.H. - BROWN, S.O. - (1956) - A comparative study of fossil and recent
bone studies. I TEXAS J. Sci. 405-443
- FROIDART, J.M., BERE, E., YAAR, M., RENNARD, S.T., GULLINO, M., MARTIN, G.R.,
KATZ, S.I., - (1980) - Distribution and immunoelection microscopic
localization of laminin, a noncollagenous basement membrane
glycoprotein. Lab. Invert. 42 : 336-342.
- FULLMER, H.M. - (1967) - Connective tissue components of periodontium.
In : Structural and chemical organization of teeth. Chap. 21 PP 352-354.
MILES, A.E.W., Ed. Academic Press NEW YORK and LONDON.
- GAIL, M.H., et BOONE, C.W. - (1970) - The locomotion of mouse fibroblasts in
tissue culture. Biophys. J. 10 : 980-993.
- GOTLIEB, B. - (1946) - The formation of secondary dentin and related problems
J. Dent. Res. 25 : 29-34.
- GROBSTEIN, C. - (1955) - Tissue interaction in morphogenesis of mouse embryonic
rudiments "in vitro", in : Aspects of synthesis and order in growth
(D. RUDNIK, Ed.) PP. 233-256 - Princeton University Press, Princeton. N.)
- GROSS, J. - (1956) - The behavior of collagen units as a model in morphogenesis,
J. Biophys. Biochem. Cytol. 2 : 261-273.
- GROSS, J., AZIZKHAN, R.G., BISWAS, C., BRUNS, R.R., HSIEH, D.S.T., AND FOLKMAN, J.
- (1981) - Inhibition of tumor growth, vascularisation and collagenolysis
in the rabbit cornea by medroxyprogesterone. Proc. Natl. Acad. Sci.
U.S.A., 78 : 1176-1180.
- GROSS, J. - (1982) - An assay on biological degradation of collagen. In cell
Biology of extra cellular matrix. Chap. 8 PP. 217-258. - Elisabeth
HAY Edit. Plenum Press NEW YORK and LONDON.
- HALL, B.K., VAN EXAN, R.J. - (1982) - Induction of bone by epithelial cell
products. J. Embryol. Exp. Morph. 69 : 37-46.
- HATA, R.I., SLAVKIN, H.C. - (1978) - De novo induction of a gene product during
heterologous epithelial - mesenchymal interactions in vitro. Proc.
Natl. Acad. Sci. 75 : 2790 -
- HAY, E.D. - (1968) - Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme
in the developing chick embryo, in : epithelial mesenchymal interactions
(R. FLEISCHMAJER and R.E. BILLINGHAM, Eds). PP. 31-55, WILLIAMS and
WILKINS, BALTIMORE.
- HAY, E.D., and REVEL, J.P. - (1969) - Fine structure of the developing avian
cornea, in : Monographs in developmental Biology 1 (A. WOLSKI and
P.S. CHEN, Eds.), KARGER, BASEL.

- HAY, E.D. - (1974) - Cellular basis of regeneration, in : concepts of development (J.W. LASH and J.R. WHITTAKER, Eds). PP. 404-428, Sinauer Associates, Stamford, Conn.
- HAY, E.D. - (1980) - Development of the vertebrate cornea. Int. Rev. Cytol. 63 : 263-322.
- HAY, E.D. - (1981) - Collagen and embryonic development in Cell Biology of extra-cellular Matrix. Elisabeth D. HAY. Ed. PLENUM PRESS N.Y. USA.
- HERITIER, M. - (1980) - Recherches experimentales sur le développement des racines (RHIZAGENESE) de molaires chez la souris. Thèse Biol. Humaine LILLE.
- HERTWIG, O. - (1874) - Uber das Zahnsystem der Amphibien und seine Bedeutung fur die Genese des Skelet der Mundhohle. Arch. Mikr. Anat. 11, suppl. 1-208.
- HUGGINS, G.B., WISEMAN, S., and REDDI, A.H. - (1970) - Transformation of fibroblaste by allogenic and xenogenic transplants of demineralized tooth and bone. J. Exp. Med. 132 1250-1258.
- HYNES, R.O., et DESTREE, A.T. - (1978) - Relationships between fibronectin (LETS protein) and actin. Cell. 15 : 875-886.
- HYNES, R.O., - (1981) - Fibronectin and its relation to cellular structure and behaviour, in : Cell. Biology of extra cellular matrix, E. , HAY Ed. Plenum Press, NEW YORD and LONDON.
- IVANOF, V.S., CHEKHTER, A.B., KRACHENINNIKOVE, M.M. - (1974) - Le traitement de la pulpite par l'amputation vitale avec utilisation de préparations de collagène. AOS 108 : 597-607.
- KALLENBACH, E., PIESCO, N.P. - (1979) - The changing morphology of the epithelium mesenchyme interface in the differentiation zone of growing teeth of selected vertebrates and its relationship to possible mechanism of differentiation. J. Biol. Buc. PP. 163-174.
- KARCHER-DJURUCIC, V., RUCH, J.V. - (1973) - Cultures d'associations interspecifiques de constituants mandibulaires d'embryons de souris et de poulet. C.R. Acad. Sci. 167 : 915.
- KARCHER-DJURICIC, V., OSMAN, M., MEYER, J.M., STAUBLI, A., RUCH, J.V. - (1979) - Basement membrane reconstitution and cytodifferentiation of odontoblasts in isochronal and heterochronal reassociations of enamel organs and pupls. J. Biol. Buccale : 139-147.
- KETLEY, J.M., ORKIN, R.W., and MARTIN, G.R. - (1976) - Collagen in developing chick muscle "in vivo" and "in vitro". Exp. Cell. Res. 99 : 261-268.

- KNUDSEN, G.E., BANG, G., KRISTOFFERSEN, T. - (1974) - Implanting of collagenic demineralized dentin in human gingival tissue. J. Clin. Periodontol. I : 153-159.
- KNOCH, W. - (1967) - "In vitro" differentiation of tooth rudiments of embryonic mice, - J. Exp. Zool. 165 : 155-170.
- KOLLAR, E.J., FISHER, C. - (1980) - Tooth induction in chick epithelium : expression of quiescent genes enamel synthesis. Science 207 : 993.
- KONIGSBERG, I.R., and HAUSCHKA, S.D. - (1965) - Cell and tissue interactions in the reproduction of cell type, in : Reproduction : Molecular, subcellular, and cellular (M. LOCKE, Ed.) PP. 243-290, Academic Press, NEW YORK.
- KRAEMER, P.M. - (1971) - Heparan sulfates of cultured cells. I. Membrane-associated and Cell-sap ; species in chineschamster cells; Biochemistry 10 1437-1445, II Acid-soluble and precipitable species of different cell lines. Biochemistry 10 : 1445-1451.
- KRAEMER, P.M. - (1977) - Heparin releases heparan sulfate from the cell surface. Biochem. Biophys. Res. Commun. 78 : 1334-1340.
- LEMKIN, M.L., and FARQUHAR, M.G. - (1981) - Sulfated and non sulfated glycosamino-glycans and glycopeptides are synthesized by kidney "in vivo" and incorporated into glomerular basement membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 : 1726-1730.
- LINKER, A., HOVINGH, P., KANWAR, Y.S., and FARQUHAR, M.G. - (1981) - Characterization of heparan sulfate isolated from dog glomerular basement membranes. Lab. Invest. 44 : 560-565.
- MAYER, B.W., HAY, E.D., and HYNES, R.O., - (1981) - Immunocytochemical localization of fibronectin in embryonic chick trunk and area vasculosa. Dev. Biol. 82 : 267-286.
- MEZL. - (1948) - Genèse des anomalies du développement dentaire. Rev. Stomatol. 49 N° 2 et 3.
- NIKUNI-TAKAGAKI, Y., TOOLE, B.P. - (1980) - Cell-substratum attachment and cell surface hyaluronate of Rous Sarcom virus transformed chondrocytes. J. Cell. Biol. 85 : 481-488.
- MOSS, M.L. - (1961 a) - Osteogeneses of cellular teleost fish bone. Amer. Anat. 108 : 99-109.
- MOSS, M.L. - (1961 b) - The initial phylogenic appaerance of bone : an experimental hypothesis. Trans. N.Y. Acad. Sci. (2) 495-500.

- MOSS, M.L. - (1961 c) - Studies of the acellular bone of teleost fish. I - Morphological and systematic variations. *Acta Anat.* 46:343-362.
- MOSS, M.L. - (1964 a) - Development of cellular dentin and lepidosteol tubules in the bowfin, *Amia Calva*. *Acta Anat.* 58:333-354.
- NAMEMWIRTH, M.R. - (1974) - The inheritance of cell differentiation during limb regeneration in the axoloth. *Dev. Biol.* 41 : 52-56.
- ØRVIG, T. - (1967) - Phylogeny of tooth tissues : evolution of some calcified tissues in early vertebrates. In : structural and chemical organization of teeth. T.II PP 45-105 A.E.W. MILES Edit. Academic Press NEW YORK. and LONDON.
- OSMAN, M., RUCH, J.V. - (1981) - Behavior of odontoblasts and basal lamina of trypsin or EDTA - isolated mouse dental papillae in short-term cultures. *J. Dent. Res.* 60 : 1015.
- PARTHASARATHY, N. et SPIRO, R.G. - (1981) - Characterization of the glycoaminoglycan component of the renal glomerular basement membrane and its relationship to the peptide portion. *J. Biol. Chem.* 256 507-513.
- PFLUGFELDER, O. - (1980) - Das Gebiss der Gymnodonten in Beitrag zur Histogenese des Dentins. *Z. Anat. Entw. Gesch.* 93:543-566.
- PRITCHARD, J.J. - (1956 b) - The osteoblast. In "the biochemistry and physiology of bone. (G.H. BOURNE, Ed.) PP. 79-212 Academic Press, NEW YORK.
- REGISTER, A.A., SCOPP, I.W., KASSOUNDY, D.Y. - (1972) - Human bone induction by allogenic dentin matrix. *J. Periodontol* 43:459-467.
- SLAVKIN, H.C., and BAVETTA, L.A. - (1968 a) - "Odontogenesis in vivo" and xenografts on chorio-allantoic membrane. Collagens and hexosamine synthesis. *Arch. Orol. Biol.* 13 : 145-154.
- SLAVKIN, H.C., and BAVETTA, L.A. - (1968 b) - Odontogenic epithelial-mesenchymal interaction "in vitro". *Nature (LONDON)* 217 : 269-270.
- SLAVKIN, H.C., BRINGAS, P., LE BARON, R.D., CAMERON, J.C., BAVETTA, L.A. - (1969) The fine structure of the extra cellular matrix during epithelial mesenchymal interactions in rabbit embryonic incisor. *Anat. Rec.* 165 : PP. 237-255.
- SLAVKIN, H.C., BRINGAS, P., BAVETTA, L.A. - (1969) - Ribonucleic acid within the extra cellular matrix during embryonic tooth formation. *J. Cell. Physiol.* 73 : PP. 179-190.
- SLAVKIN, H.C., LE BARON, R.D., CAMERON, J., BRINGAS, P., BAVETTA, L.A. - (1969 c) Epithelial and mesenchymal cell interactions with extra-cellular matrices "in vitro". *J. Embryol. Exp. Morphol.* 22 : 395-405.

- SLAVKIN, H.C. - (1972 a) - Intercellular communications during odontogenesis.
In *Developmental aspects of oral biology*. H.C. SLAVKIN et L.A. BAVETTA.
Acad. Press. Edit. LONDRES : PP. 165-199.
- SLAVKIN, H.C., and BAVETTA, L.A. - (1972 b) - Developmental aspects of oral
biology. Acad. Press. Edit. LONDRES 426 P.
- SLAVKIN, H.C., - (1974) - Embryonic tooth formation. A tool for developmental
biology. *Oral Sciences Reviews*, A.H. MELCHER and G.A. ZARB, MUNSKSGAARD
Edit. COPENHAGUE, 4 : PP. 136.
- SLAVKIN, H.C., CUMMINGS, E., BRINGAS, P., HONIG, L.S. - Epithelial derived basal
lamina regulation of mesenchymal cells differentiation. *Embryonic
development Part B. Cellular aspects*. PP. 249-259 (1982) Alen R. LISS,
Inc 150 fifth Avenue NY NY90011.
- SLAVKIN, H.C., HONIG, L.S., BRINGAS, P. - (1982) - Experimental dissection of avian
and murine tissue interactions using organ culture in a serumless
medium free from exogenous (nondefined) factors. Factors and mechanisms
influencing bone growth PP. 217-228, A.R. LISS Inc, 150 fifth Avenue
New York, NY 10011.
- TASSAVA, R.A., et MESCHER, A.L. - (1975) - The roles of injury, nerves, and the
wound epidermis during the initiation of amphibian limb regeneration.
Differentiation, 4 : 23-24.
- TEN CATE, A.R. - (1980) - Oral histology. Development, structure and function.
Chap. IV. PP.73 - Chap. XII. P.217 - C.V. Mosby Company. Saint Louis
MISSOURI 63141 U.S.A.
- THESLEFF, I. - (1979) - Role of the basement membrane in odontoblast differentiation
J. Biol. Buccale : 1979 : 129-137.
- THORNTON, C.S. - (1953) - Histological modifications in denervated injured
forelimbs of *Amblystoma* larvae. *J. Exp. Zool.* 134 : 357-382.
- TOOLE, B.P., TRELSTAD, R.L. - (1971) - Hyaluronate production and removal
during corneal development in the chick. *Dev. Biol.* 26 : 28-35.
- TORNECK, C.D. - (1980) - In oral histology : Development, structure and
fonction. TEN CATE, A.R., C.V. MOSBY COMPANY eds SAINT LOUIS MISSOURI USA.
- TREADWELL, B.V., MANKIN, D.P., HO, P.K., MANKIN, H.J. - (1980) - Cell-free
synthesis of cartilage proteins : partial identification of protein
core and link proteins. *Biochemistry* 19 : 2269-2275.
- TRELSTAD, R.L., HAYASHI, K, TOOLE, B.P. - (1974) - Epithelial collagens and
glycosaminoglycans in the embryonic cornea. Macromolecular order and
morphogenesis in the basement membranes. *J. Cell. Biol.* 62 : 815-830.
- TROWELL, O.A. - (1954) - A modified technique for organ culture "in vitro".
Exp. Cell. Res. 6 : 246-258.

- UNDERHILL, C.B., and DORFMAN, A. - (1978) - The role of hyaluronic acid in intercellular adhesion of culture mouse-cells. *Exp. Cell. Res.* 117 : 155-164.
- UNDERHILL, C.B., and TOOLE, B.P. - (1981 a) - Receptors for hyaluronate on the surfaces of parent and virus transformed cell lines. Binding and aggregation studies. *Exp. Cell. Res.* 131 : 419-423.
- UNDERHILL, C.B., and TOOLE, B.P. - (1981 b) - Transformation dependant loss of the Hyaluronate containing coats of cultured cells. *J. Cell. Physiol.*
- UPHOLT, W.B., VERTEL, B.M., DORFMAN, A. - (1979) - Translation and characterization of messenger RNAs in differentiating chick cartilage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 : 4847-4851.
- URIST, M.R., and STRATES, B.S. - (1970) - Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. *Clin. Orthop.* 71 : 271-278.
- URIST, M.R., and STRATES, B.S. - (1971) - Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res. Supplet.* N° 6 Part 1 50 : PP. 1392-1406.
- URIST, M.R. - (1971) - Bone histogenesis in implants of demineralized enamel and dentin. *J. ORAL Surg.* 29 : 88-102.
- VERTEL, B., and DORFMAN, A. - (1979) - Simultaneous localization of type II collagen and core protein of chondroitin sulfate proteoglycan in individual chondrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73 : 1261-1264.
- VON BRUNN - (1887) - *Arch. Inter. Anat.* 29 : 367-383.
- VON KORFF, K. - (1906) - Die Entwicklung der Zahnbeingrund Substanz des normalen und kariösen Zahnes. *Dtsch. Zahnäztl.Z.* 7 : 141-145.
- WALLACE, H. - (1981) - Vertebrate limb regeneration. Wiley, NEW YORK
- WEILL, R. - (1959) - Etude histochemique de la dentine. *Ann. Histochem.* 4 : 59-71.
- WEISS, P. - (1961) - Guiding principles in cell locomotion and cell aggregation. *Exp. Cell. Res. Suppl.* 8 : 260-281.
- WEISS, R.E., and REDDI, A.H. - (1980) - Synthesis and localization of fibronectin during collagenous matrix-mesenchymal cell interaction and differentiation of cartilage and bone "in vivo". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 : 2074-2078



DECOOL Jean

**RECHERCHES EXPERIMENTALES
SUR LA FORMATION DES TISSUS MINERALISES:
MISE EN EVIDENCE DU ROLE MNEMONIQUE
DES MATRICES EXTRA-CELLULAIRES**

Thèse Doctorat d'Etat, Université des Sciences et
Techniques, Lille 1985, N°660

f.: 122 ill.: 26

Rubrique de classement: DEVELOPPEMENT.

Mots clefs: Matrices extra-cellulaires,
Fibrillogenèse,
Ostéogenèse,
Dentinogenèse,
Amélogenèse.

La différenciation cellulaire est le résultat de la transmission d'une information issue du génome qui à travers le cytoplasme peut modifier la morphologie cellulaire et favoriser la synthèse de protéines spécifiques. Nos recherches tentent de démontrer que l'information peut être reconnue dans les matrices extra-cellulaires issues du cytoplasme.

Au moyen de transplantations, dans le tissu conjonctif ou à l'intérieur de l'os de souris, de matrices extra-cellulaires d'os, de dentine ou d'émail humain, seules ou en association, on obtient la formation d'os, d'ostéodentine, d'orthodentine et d'émail; ces tissus sont accompagnés de fibrillogenèse.

Le tissu conjonctif est capable de modifier les matrices issues de la dentine, et le tissu épithélial est capable de modifier les matrices issues de l'émail.

Les matrices extra-cellulaires exercent un chimiotactisme sur les cellules conjonctives.

La présence de cellules épithéliales semble indispensable à l'obtention d'orthodentine ou d'émail.

JURY:

M. DURCHON, Professeur
A. DHAINAUT, Professeur
R. WEILL, Professeur
M. GOUDAERT, Professeur
M. PORCHET, Professeur
M^{me} DIERTELEN, Directeur de Recherche au C.N.R.S.