

L'amélogénèse

Lorsque la première couche de dentine est formée, l'email se forme. L'amélogénèse est la synthèse et la sécrétion des molécules de la matrice de l'email, la minéralisation de cette matrice et la maturation de l'email.

L'email recouvre la couronne des dents.

Structure de l'email : avasculaire, acellulaire et non innervé

C'est le tissu le plus minéralisé de l'organisme, constitué de 95% de cristaux d'HA donc le plus dur.

Chronologie de l'amélogénèse

Début : 14^{ème} semaine *in utero* (IU) pour les dents temporaires.

La formation de l'email de certaines dents définitives peut durer presque 5 ans.

L'améloblaste a une durée de vie précise et transitoire, il n'est pas présent chez l'adulte.

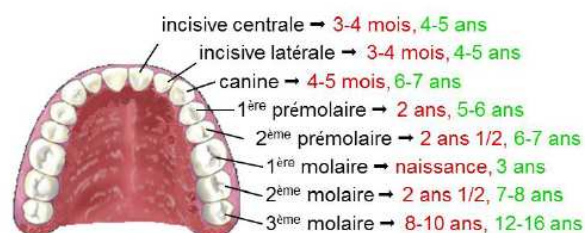
En rouge : date de début de l'amélogénèse

En vert : date de fin de la formation de la couronne

Dents temporaires

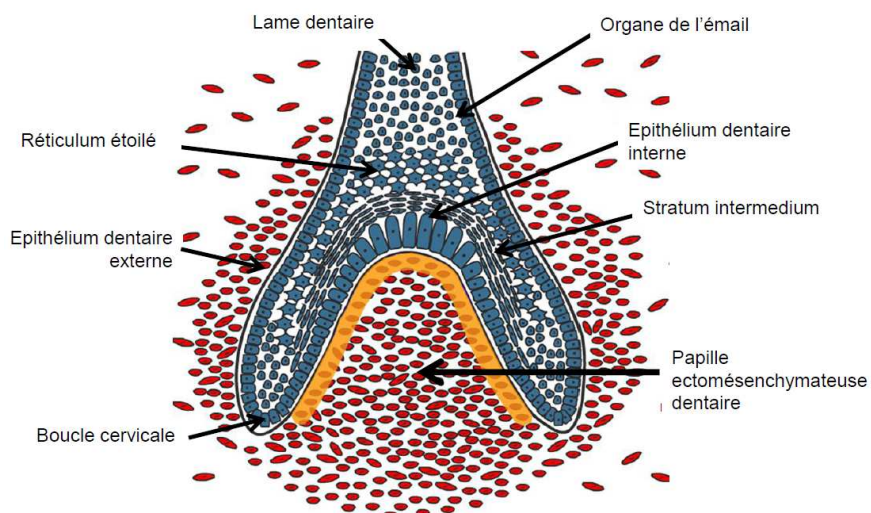


Dents définitives



Organe de l'email

Fin du stade de cloche : les améloblastes dérivés de l'EDI en regard de la papille ectomésenchymateuse



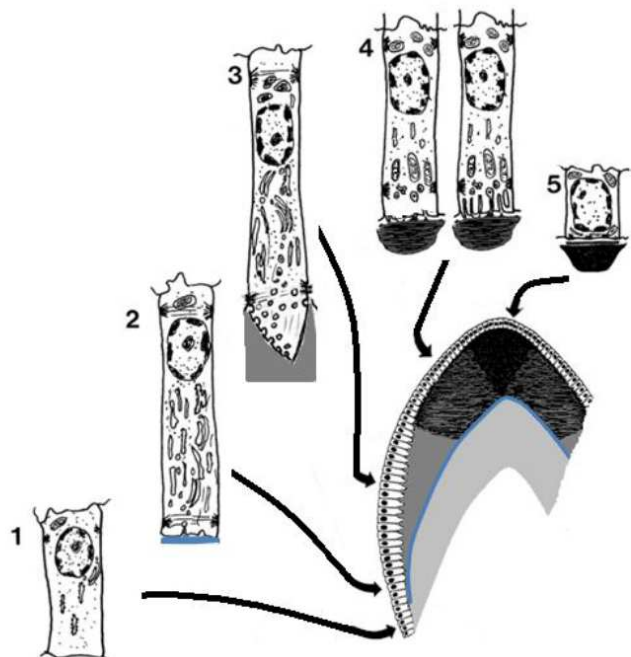
Les différentes phases de la vie d'un améloblaste

Les 5 phases de l'améloblaste :

1. **Améloblaste pré-sécréteur** : en contact avec la membrane basale
2. **Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes** : sécrétion d'une première couche fine d'émail aprismatique en face du manteau dentinaire
3. **Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes court**, différent du dentinaire qui s'allonge
4. **Améloblaste de maturation** : émail de pleine épaisseur et modification dans la matrice amellaire
5. **Améloblaste de protection** : ils vont rester en couche cellulaire épithéliale cubique afin de protéger la surface de l'émail jusqu'à son arrivée en bouche. S'il y a contact direct avec le TC, il y a risque d'attaque par des enzymes et surtout par les ostéoblastes.

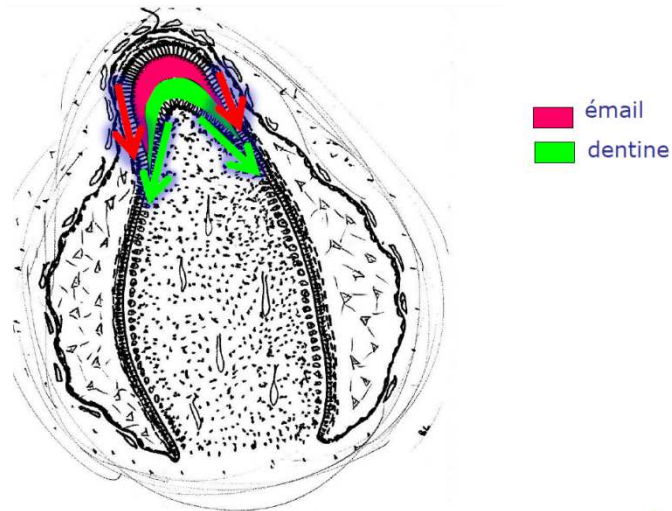
- 1 – améloblaste pré-sécréteur
2 – améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes
3 – améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes
4 – améloblaste de maturation
5 - améloblaste de protection

- émail aprismatique
■ émail prismatique immature
■ émail en cours de maturation
■ émail mature
■ dentine

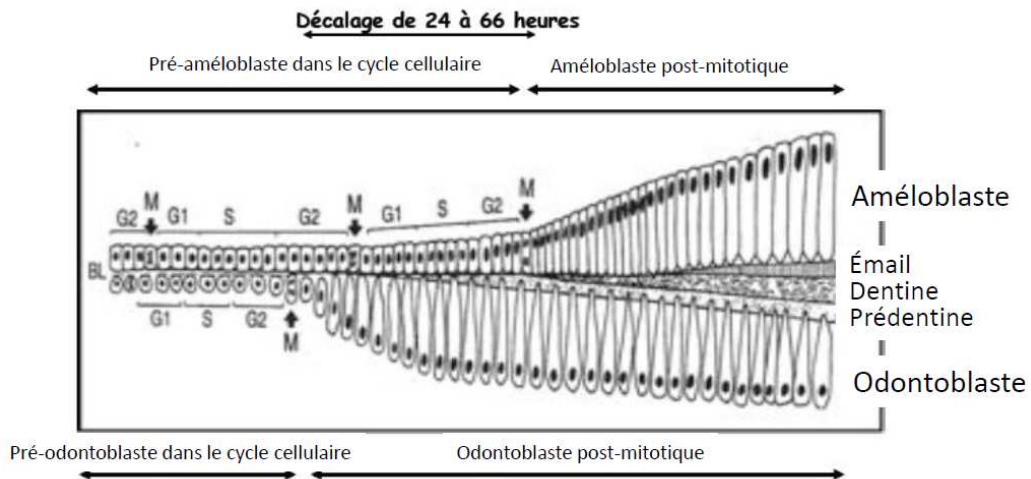


- **Améloblaste pré-sécréteur**

C'est une étape de différenciation où il sort du cycle mitotique avec modification de la matrice entourant l'améloblaste. Leur formation débute au niveau de future jonction émail-dentine en face d'odontoblastes différenciés qui ont déjà sécrété la première couche de pré-dentine et de dentine.

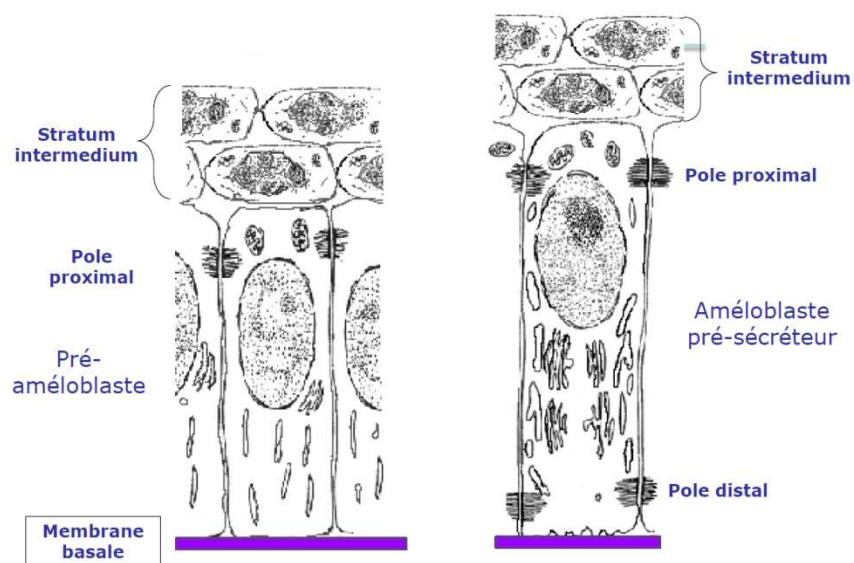


L'amélogénèse est synchronisée avec la dentinogénèse avec un léger décalage temporel, la dentine étant toujours formé avant l'émail : 24h pour la souris, 66h pour l'homme. Il y a un développement en direction du futur collet de la dent.



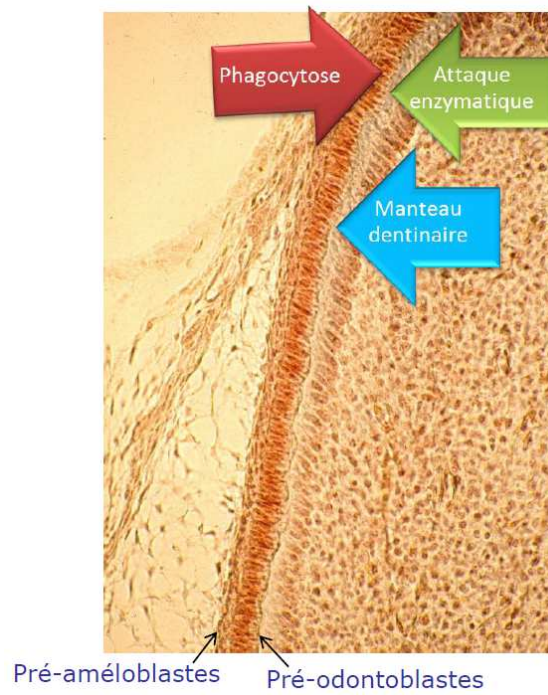
Différenciation de l'améloblaste pré-sécréteur

Il va s'allonger, devient prismatique et son noyau va migrer en direction du stratum intermedium (couche cellulaire à l'intérieur de l'organe de l'émail en contact avec les améloblastes pré-sécréteurs et sécréteurs). C'est une cellule sécrétrice polarisée dont la majorité des organites sont impliqués dans la synthèse : REG, appareil de Golgi s'accumulent au pôle de la cellule en contact avec la membrane basale (en violet sur le schéma). Les citernes du réticulum augmentent en nombre et s'orientent parallèlement au grand axe de la cellule. Cette accumulation s'accompagne de la formation d'un 2^{ème} complexe de jonction (présence de desmosomes) au niveau du pôle distal (au contact de la membrane basale). L'alignement des améloblastes pré-sécréteur est réalisé par l'établissement de deux complexes de jonction (pôle distal et proximal) qui encerclent la cellule au niveau de ses deux extrémités. Les filaments intermédiaires attachés sur la face interne des desmosomes en intra-cellulaire forment des toiles terminales. L'améloblaste pré-sécréteur acquiert progressivement ses fonctionnalités de cellule sécrétrice.



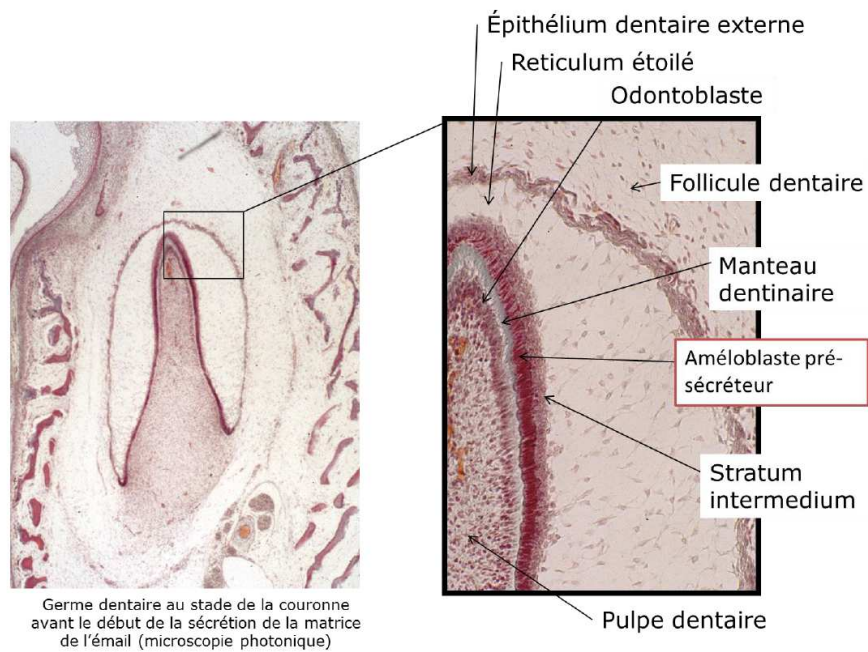
La différenciation des améloblastes pré-sécréteur s'accompagne de la **destruction de la membrane basale** qui séparait les pré-améloblastes des pré-odontoblastes. Sa disparition fait suite à la sécrétion du manteau dentinaire par les odontoblastes. Cette membrane basale est tout d'abord dégradée par les metalloprotéinases présentes dans des vésicules issues du bourgeonnement de la membrane plasmique des odontoblastes ; puis ses fragments sont phagocytés par les améloblastes pré-sécréteurs qui terminent sa dégradation grâce à leurs lysosomes. Les améloblastes pré-sécréteurs sont donc en contact direct avec le manteau dentinaire qui va se minéraliser. **C'est le manteau dentinaire qui induit l'amélogénèse.**

Amélogénèse : améloblaste pré-sécréteur devient améloblaste et sécrète la première couche d'émail au contact de la dentine.



La différenciation des cellules épithéliales est plus importante au niveau de la future cuspide qu'au niveau du futur collet.

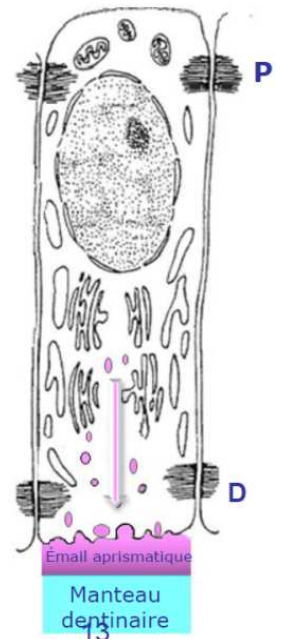
Couche gris/bleue : manteau dentinaire



- **Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes**

L'améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes va sécréter la 1^{ère} couche d'émail aprismatique interne au contact de la dentine assurant la jonction émail-dentine.

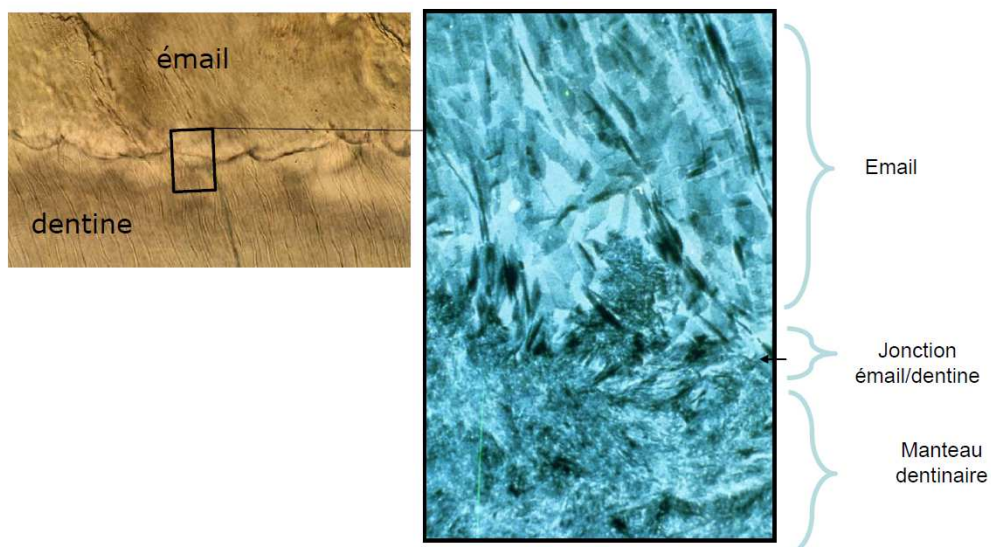
La cellule va s'allonger : environ 60 μm de long perpendiculairement au manteau dentinaire et une largeur d'environ 4 μm . La polarisation de la cellule qui avait commencé à l'état pré-sécréteur continue à se mettre en place. De nombreuses vésicules de synthèse sont acheminées au pôle distal de l'améloblaste, on observe à ce moment là les premières images d'exocytose (vésicules de sécrétion en rose sur le schéma). C'est le début de la synthèse des protéines de l'émail.



Il y a contact direct intime entre les cristaux d'émail (hydroxyapatite phosphocalcique) et de dentine (en forme de petites plaquettes), ceux d'émail étant les plus gros.

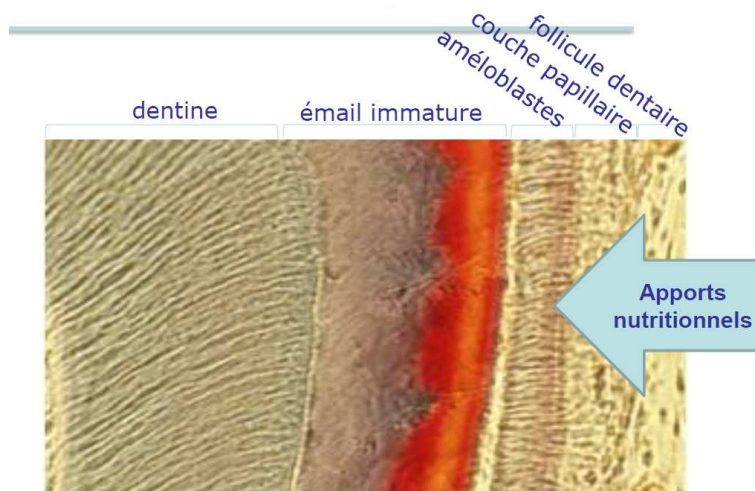
Au MO : forme festonnée de la **jonction émail/dentine** augmentant la cohésion entre les deux tissus.

La première couche d'émail sécrétée au contact du manteau dentinaire fait 10 μm d'épaisseur et dite aprismatique (cristaux à peu près parallèle entre eux et enchevêtrés) par opposition au reste de l'émail dit prismatique.



La couche papillaire

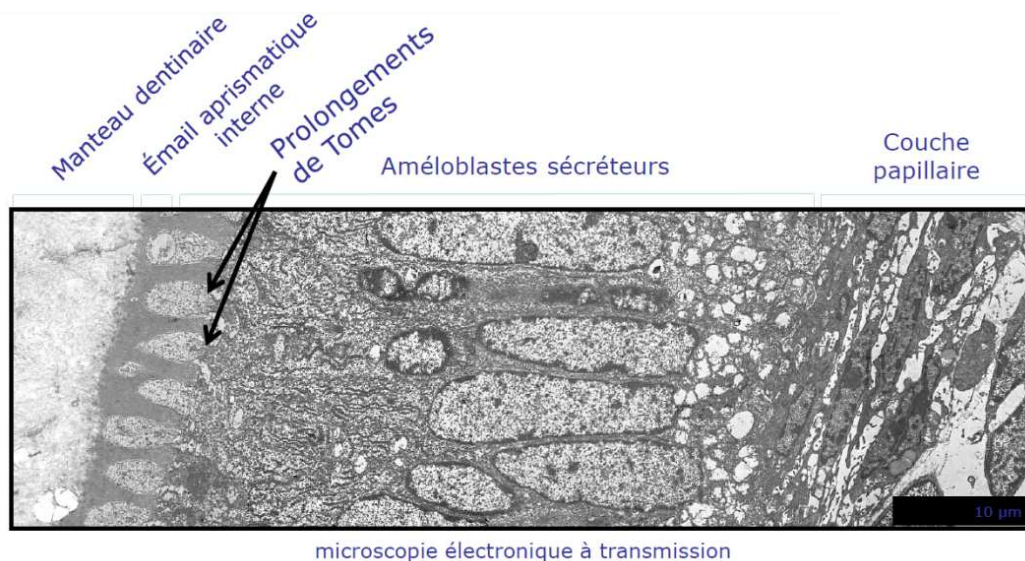
En regard de la couche d'émail nouvellement formée, les cellules du réticulum étoilé disparaissent par apoptose, on a alors un **collapsus** entre l'épithélium dentaire externe et le stratum intermedium ce qui va former la couche papillaire. La disparition du réticulum étoilé va permettre le rapprochement des vaisseaux du follicule vers les améloblastes sécréteurs ce qui va favoriser les apports en métabolites, protéines, acides aminés, calcium, phosphates nécessaires à la sécrétion et à la minéralisation de l'émail.



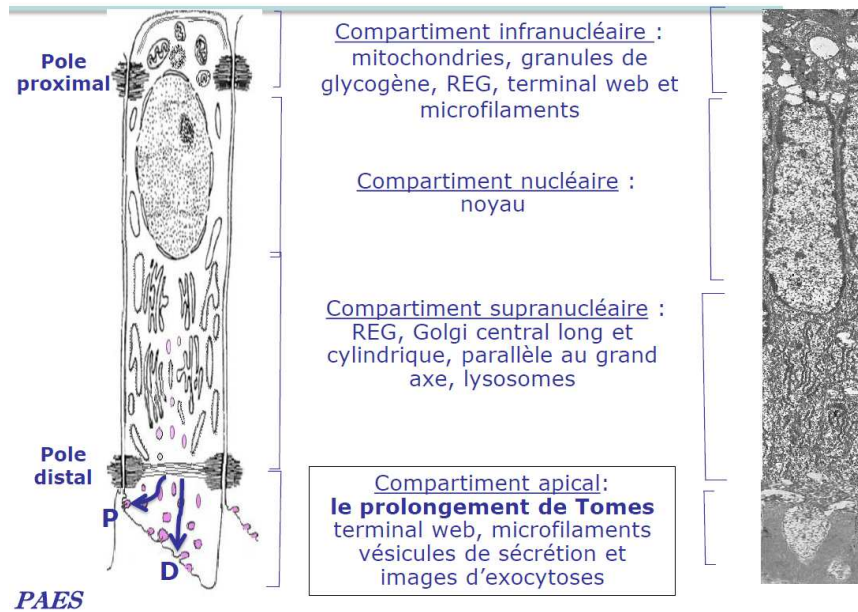
- **Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes**

Première couche d'émail aprismatique de $10\ \mu\text{m}$ sécrétée : apparition du prolongement de Tomes qui va permettre la sécrétion de l'émail prismatique. Dès la première couche d'émail prismatique déposée, au niveau du pôle distal de l'améloblaste un court prolongement de forme conique apparaît : prolongement de Tomes.

Les améloblastes de la couche prismatique sont très allongés avec un noyau allongé contenant un seul nucléole, les cellules sont serrées les unes aux autres.



Ultrastructure de l'améloblaste



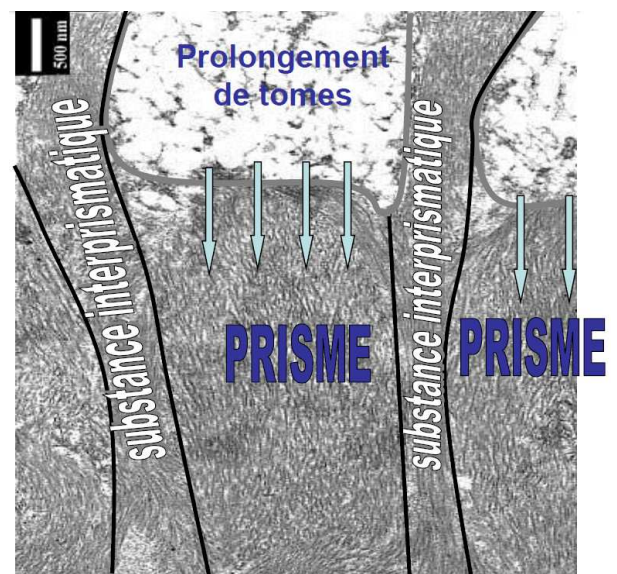
Les lysosomes, dans le compartiment supranucléaire, ont pour but de résorber la membrane cytoplasmique (augmentation due aux vésicules de sécrétion).

Dernier compartiment apical délimité par le terminal web distal où l'on retrouve le prolongement de Tomes de forme conique due au cytosquelette développé (microtubules et microfilaments). Le cytosquelette va diriger les vésicules de sécrétion vers deux sites distincts : l'un proximal au prolongement de Tomes sous le terminal web et l'autre distal au prolongement.

Clichés MET : dans le prisme, les cristaux sont parallèles à l'axe longitudinal du prisme, la **substance interprismatique** entre chaque prisme a une orientation différente par rapport au prisme.

Prolongement de Tomes = un **prisme**, constitué de plusieurs cristaux
 Autour des primes : **gaine des primes** (ligne noire) = espace entre les primes et la substance interprismatique

Il y a un décalage dans la sécrétion : la substance interprismatique est sécrétée avant le prisme. Immédiatement après leurs sécrétions, les protéines de l'émail vont initier la formation des cristaux (d'abord fins puis grands) : ces premiers cristaux sont appelés **stipple material**.



Les protéines de la matrice de l'émail

Dans l'émail mature adulte, il n'y a quasiment plus de protéines. Les protéines sécrétées doivent être résorbées par des protéases qui sont sécrétées principalement au stade de maturation de l'émail.

- **Enaméline**

Description

- Plus grande protéine de l'émail (PM : 186 kD)
- 1 à 5% des protéines de la matrice de l'émail en formation
- Localisée dans la zone proche des améloblastes
- Dégradée très rapidement : on obtient des énamélines de plus faible poids moléculaire
- Présente au niveau des prismes et de la substance interprismatique, jamais au niveau de la gaine des prismes

Fonction

- Nucléation des cristaux d'hydroxyapatite
- Croissance des cristaux selon l'axe cristallographique (axe C) par épitaxie

Anomalie génétique

- Le gène de l'énaméline (*ENAM*) est localisé sur le chromosome 4 (position q21)
- Si mutation : amélogénèse imparfaite de forme hypoplasique (= manque d'émail)

- **Tuftéline**

Description

- Poids moléculaire de 66 kDa
- Très hydrophile et acide
- 7 sites de phosphorylation
- Localisation en quantité importante à la jonction émail-dentine et dans la substance interprismatique

La tuftéline est la protéine la plus acide de l'émail. Les sites de phosphorylation serviraient à la capture des ions calcium. La tuftéline est présente en faible quantité dans la gaine des prismes. La nucléation n'est certainement pas son rôle principal car elle a été localisée dans foie poumon rein.

Anomalie génétique

- Gène situé sur le chromosome 1 en q21
- Si mutation : amélogénèse imparfaite de forme hypoplasique

- **Améloblastine**

Description

- 5% du total des protéines de la matrice de l'émail
- Localisation à proximité de la membrane du prolongement de Tomes
- Deux sites de liaison à la membrane cellulaire (liaison améloblaste / matrice de l'émail)
- Acide
- Scindée rapidement après sécrétion : fragments dont l'un s'incorpore à la gaine des prismes. Ce fragment aurait pour rôle d'éviter la fusion entre les prismes et la substance interprismatique

Fonction

- Peu d'affinité pour l'hydroxyapatite
- Adhérence des améloblastes sécréteurs à la matrice de l'émail

Anomalie génétique

- Gène situé sur le chromosome 4 (q13)
- Mutation chez l'homme : hypoplasie (= manque d'émail)
- Les souris KO n'ont pas le gène de l'améloblastine : l'émail n'est pas formé totalement car les améloblastes sécréteurs n'adhèrent pas à la matrice de l'émail. En perdant leur contact avec la matrice ils perdent leur polarisation, arrêtent de sécréter et recommencent à proliférer.

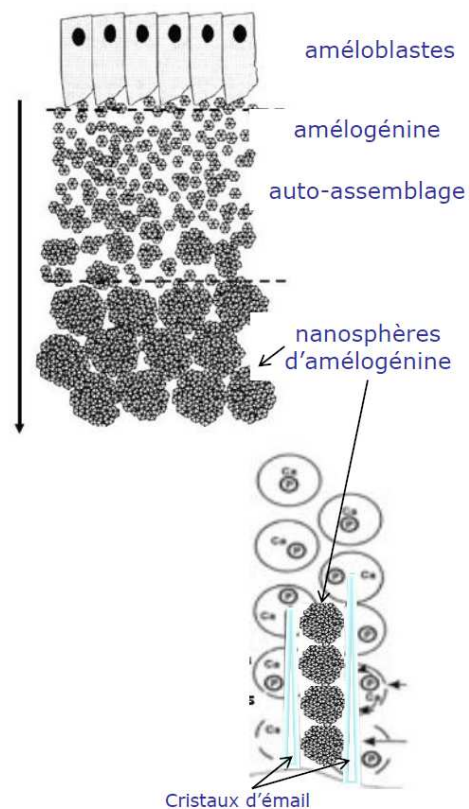
- **Amélogénines**

Description

- Quantitativement les plus importantes de la matrice de l'émail (90 % des protéines totales de l'émail en formation) : seule protéine retrouvée dans l'émail adulte
- Riches en proline (25 % à 30 %), en glutamine, en leucine et en histidine
- Phosphorylées, mais non glycosylées
- Très hydrophobes et relativement basiques
- Poids moléculaire varie de 5 à 25 kD (épissage alternatif des messagers et protéolyse extracellulaire) : protéines de tailles différentes issues d'un même gène
- Peu de modifications post-traductionnelles

Fonction des amélogénines

- Les amélogénines de 25 kDa s'auto-assemblent pour former des agrégats sphériques de 15-20 nanomètres de diamètre comportant de 100 à 200 molécules d'amélogénines = molécules supra moléculaire = **nanosphères d'amélogénine**
- Les extrémités carboxy-terminales des nanosphères se lient à l'hydroxyapatite et limitent la croissance latérale des cristaux.
- Espace entre deux cristaux $\sim 20 \text{ nm}$ = au diamètre d'une nanosphère
- Les nanosphères contrôlent l'orientation
- Les nanosphères empêchent une fusion latérale des cristaux, les maintiennent à une distance uniforme et leur confèrent une disposition régulière dans l'émail.



Anomalie génétique

La protéine d'amélogénine est issue de la transcription de deux gènes :

- Gène **AMELX** porté par le chromosome sexuel X p22 et gène **AMELY** porté par le chromosome Y p11
- **AMELY** légèrement plus long que le **AMELX** mais homologie entre les séquences codantes de ces 2 gènes est de 91 %

Les deux gènes sont exprimés, mais le niveau de transcription du gène **AMELY** est d'environ 10% du taux de transcription du gène **AMELX**. La part d'amélogénines provenant de **AMELY** est donc faible.

Chez les souris déficientes en gène d'amélogénine l'émail est hypoplasique et ne possède pas la structure caractéristique en prisme et en substance interprismatique, c'est ce que l'on retrouve chez l'homme dans certaines formes d'amélogénèses liées au chromosome X.

- **Protéases**

Description

- Métalloprotéinase matricielle : la MMP-20 (ou énamélysine)

Fonction

- La MMP-20 clive les amélogénines de haut PM en de nombreux sites
- Elimination du domaine C-terminal des amélogénines : modifie la structure des amélogénines → dégradation des nanosphères → croissance des cristaux d'émail

Maturation de l'émail

C'est la phase de croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail.

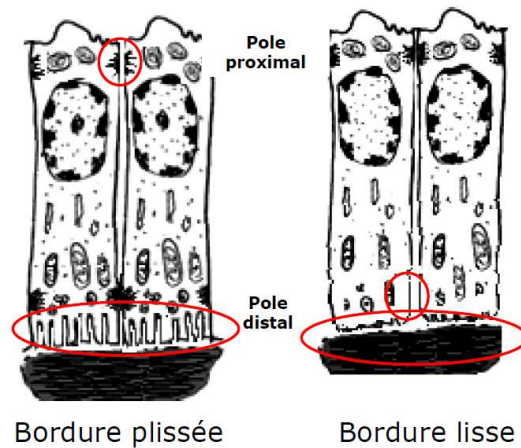
Deux processus simultanés :

1. Elimination des nanosphères d'amélogénine
2. Arrivée massive d'ions calcium et phosphate

- **Améloblaste de maturation**

On observe dans les améloblastes de maturation une diminution de la taille et du nombre des organites de synthèse de la cellule ; de plus ces cellules vont s'élargir. Les améloblastes de maturation vont présenter deux aspects de leur partie terminale :

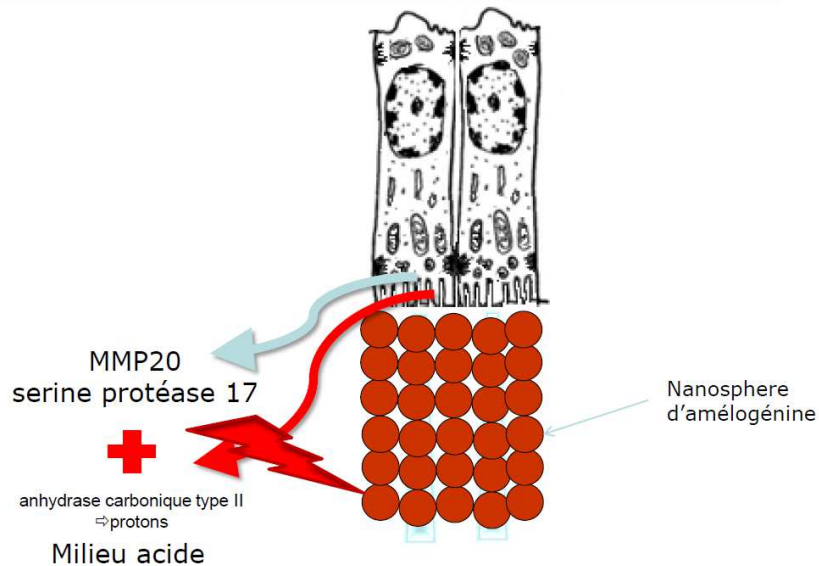
- **Aspect plissé** : uniquement des systèmes de jonction distaux, les proximaux deviennent perméables et lâches
- **Aspect lisse** : c'est le contraire



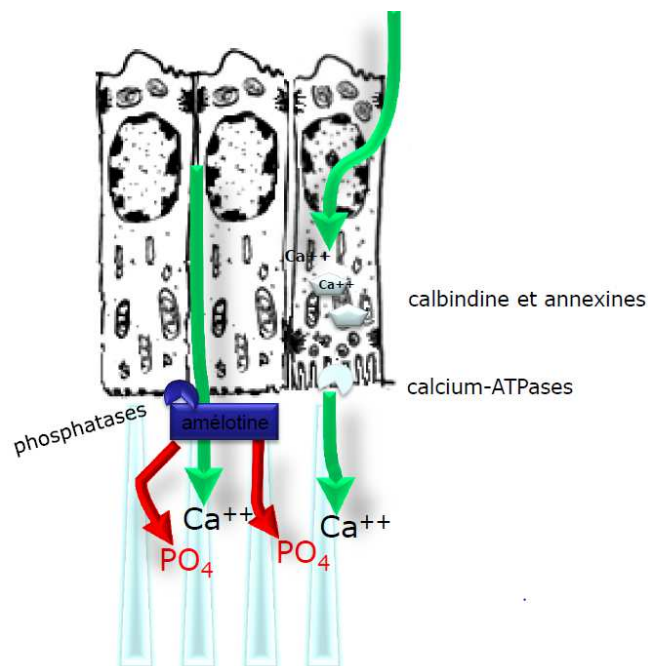
Pendant la phase de maturation de l'émail, les améloblastes vont passer environ de 5 à 7 fois de bordure plissée en bordure lisse (80% du temps sous forme plissée et 20% à l'état lisse). Le rôle de cette modulation semble être en relation entre l'acidification et la neutralisation du pH de l'émail immature, l'élimination des fragments protéiques et le transport du calcium vers l'émail pour permettre la croissance des cristaux.

Balance entre acidification et neutralisation du pH de la matrice amélaire

Il est surprenant que pour que des cristaux puissent croître en épaisseur, il faille une acidification du milieu qui normalement détruit ces cristaux. La croissance des cristaux ne peut se faire que si les molécules d'amélogénines sont éliminées par la **MMP20**. Les conditions optimales de fonctionnement de MMP20 sont un pH légèrement acide donc les améloblastes sécrètent de la MMP20 puis une autre enzyme, la **sérine protéase 17** de la matrice de l'émail. En même temps, l'améloblaste dans sa forme plissée va sécréter en quantité importante l'**anhydrase carbonique II** qui libère des protons dans la MEC : elle sera acide. La diminution de pH va activer la MMP20 qui va entraîner la fragmentation des nanosphères d'amélogénine. Les fragments sont réabsorbés activement par les améloblastes plissés qui présentent de nombreuses images d'endocytose au niveau de la bordure plissée. Les fragments peuvent également passer entre les améloblastes à bordure lisse pour être absorbés sur les côtés de la cellule. A la fin de la dégradation, les nanosphères ont quasiment disparues et les cristaux ont fait leur croissance en épaisseur.



La maturation des cristaux (croissance en épaisseur et en largeur) est liée à l'arrivée massive d'ions calcium et phosphates qui viennent des milieux interstitiels par la circulation sanguine du follicule dentaire. Ils peuvent passer entre les cellules à bordure lisse car les systèmes de jonction distaux sont perméables mais les améloblastes à bordure plissée participent également activement au transport du calcium malgré leurs systèmes de jonction distaux imperméables. En effet, les améloblastes à bordure plissée possèdent des protéines qui fixent le calcium dans la cellule : **calbindines** et **annexines**. Grâce à des structures protéiques situées au niveau de la membrane cytoplasmique (= calcium-ATPases), on aura une libération active de Ca dans la MEC. Ces ions sont libérés à partir des phosphoprotéines et l'amélotine est une protéine phosphorylée sécrétée par les améloblastes spécifiquement au stade de la maturation.



La maturation permet la croissance des cristaux dont l'épaisseur passe de 3,1 *nm* avant la maturation à 25 *nm* après la maturation et la largeur passe de 29 à 65 *nm* pendant la maturation. A la fin de la maturation, on obtient un émail mature composé de 96% de cristaux avec seulement 3,2% d'eau et 0,8% de matière organique.

- **Améloblaste de protection**

Dernière étape de la vie de l'améloblaste : c'est l'améloblaste de protection qui protège l'émail mature jusqu'à l'éruption de la dent.

C'est une cellule cubique qui va sécréter une lame basale à la surface de l'émail auquel il adhère.

L'épithélium réduit l'émail donc contient ces améloblastes de protection. L'organe de l'émail réduit est formé de l'épithélium dentaire externe, le stratum intermedium et les améloblastes de protection. S'il n'y avait pas cette couche de protection, les enzymes et les acides conjonctifs entraîneraient la destruction de l'émail avant son éruption.

