# <u>Amélogénèse</u>

L'amélogenèse est la formation de l'émail par l'améloblaste. Elle comprend :

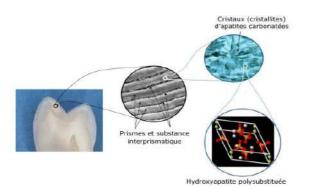
- 1. la synthèse et la sécrétion des molécules de la matrice de l'émail
- 2. la minéralisation
- 3. maturation de l'émail.

L'émail, qui recouvre la couronne des dents, est une <u>structure</u> (≠ tissu car acellulaire) avasculaire et non innervé. Aspect blanc, dur et translucide.

Possède une fonction de **solidité mécanique et physique** pour supporter les <u>forces masticatoires</u> et **chimique** pour supporter l'acidité des aliments.

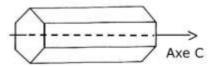
D'origine ectodermique.

Organisée en prisme et substance aprismatique composés de : cristaux (cristallites) d'apatites carbonatées formés 
d'hydroxyapatite polysubstituées.



La maille élémentaire de l'émail est l'hydroxyapatite de formule Ca₁₀(PO₄)₀(OH)₂★ mais elle est polysubstituée (ex : le radical hydroxyle (OH) est souvent substitué par du carbonate). Les dimensions de cette maille sont < 1nm. Les mailles d'hydroxyapatites s'assemblent pour former des cristaux d'émail. Ces cristaux d'apatites carbonatés sont en forme de ruban de section hexagonale (épaisseur : 25-30 nm, largeur : 60-70 nm, longueur (selon l'axe C) : peut dépasser 1mm).

Mailles → cristaux → rubans hexagonaux



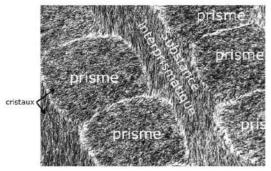
L'émail est la structure la plus minéralisée de l'organisme \* tet dans l'émail les cristaux sont organisés de façon extrêmement complexe (structures arrondies = prismes).

Les **cristaux** situés **entre les prismes** sont dans la **substance interprismatique** (=SIP)  $\bigstar$ 

L'émail est plus radio opaque que la dentine et le cément (car plus minéralisé).

Les prismes sont entourés d'un espace clair = gaine du prisme.

La SIP et les prismes ont la même composition.



<u>Rappel</u>: L'émail est d'origine **ectodermique** car les améloblastes sont issues de la différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne (EDI) de l'organe de l'émail.

L'émail se forme **uniquement** au **stade de la couronne** et lorsque la formation de l'émail d'une dent est terminée, débute alors le stade de la racine. <del>\*</del>

L'émail se forme pendant un laps de temps donné tet s'il y a un problème de santé affectant l'amélogenèse pendant cette période, seules les dents dont l'amélogenèse est en cours seront atteintes car toutes les dents ne se forment pas en même temps.

La **première couche d'émail** apparaît chez un embryon humain à la **14**<sup>ème</sup> **semaine in utéro** (incisives centrales temporaires). La formation de l'émail de **certaines dents définitives** peut durer presque **5 ans**.

### Dents temporaires



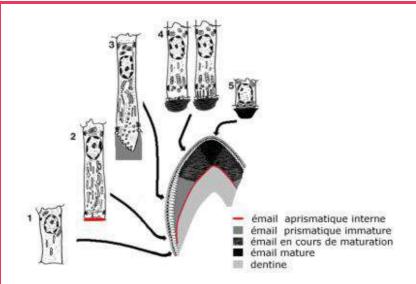
#### Dents définitives



En rouge : dates de début de l'amélogenèse, en vert : dates de fin de la formation de la couron

Sur une dent au **stade de la couronne** on peut voir toutes les phases de la vie d'un améloblaste :

- 1 pré-sécréteur, en regard de la dentine.
- 2) sécréteur sans prolongement de Tomes → émail aprismatique ★
- ③ sécréteur avec prolongement de Tomes → émail prismatique immature ★★
- 4) de maturation, assurant la maturation de l'émail.
- 5 de protection, protégeant l'émail jusqu'à l'arrivée de la dent en bouche.



L'améloblaste pré-sécréteur est en regard de la dentine. L'améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes → fine couche d'émail aprismatique au contact de la dentine. L'améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes sécrète l'émail prismatique immature.

L'améloblaste de maturation assure la maturation de l'émail. L'améloblaste de protection protège la surface de l'émail jusqu'à l'arrivée de la dent en bouche.

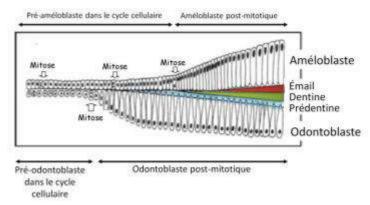
L'amélogenèse suit un gradient temporo-spatial de différenciation entre la pointe de la dent (cuspide) et le collet (jonction avec la racine).

# Améloblaste pré-sécréteur

L'améloblaste pré-sécréteur correspond au stade d'histodifférenciation.

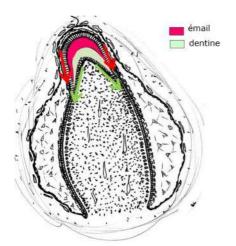
En devenant améloblaste pré-sécréteur, le pré-améloblaste sort du cycle mitotique et évolue donc en une cellule post-mitotique qui ne se divise plus). 

Cette sortie du cycle est couplée avec celle des odontoblastes avec un décalage dans le temps de 24-66h.



La différenciation des améloblastes débute à la future jonction émail/dentine en face d'odontoblastes différenciés qui ont synthétisé la première couche de dentine.

L'amélogenèse est synchronisée avec la dentinogenèse et suit le gradient temporo-spatiale de la différenciation des odontoblastes avec un léger retard.

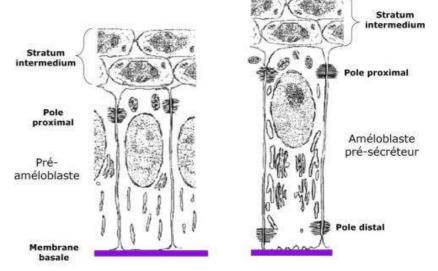


Au cours de la différenciation en améloblaste pré-sécréteur, le préaméloblaste s'allonge (devient prismatique) et son noyau migre en direction du stratum intermedium (SI) vers le pôle proximal de la cellule (l'améloblaste pré-sécréteur est polarisé).

La majorité des **organites de synthèse** (**REG**, **Golgi**) s'accumule au **pôle distal** en **contact** avec la **MB**.

Les REG, dont le nombre augmente, se disposent parallèlement au grand axe de la cellule et de nombreux lysosomes apparaissent. Les éléments du cytosquelette s'accumulent dans la région distale. Cette accumulation s'accompagne de la formation d'un deuxième complexe de jonction circulaire au pôle distal. L'alignement des améloblastes pré-sécréteurs est ainsi maintenu par deux complexes de jonction qui encerclent les cellules à leurs extrémités distale (proche de la MB) et proximale (proche du SI).

Des filaments intermédiaires fixés sur ces complexes irradient dans le cytoplasme pour former des toiles terminales (terminal web). L'améloblaste pré-sécréteur acquière donc progressivement les caractéristiques d'une cellule sécrétrice.



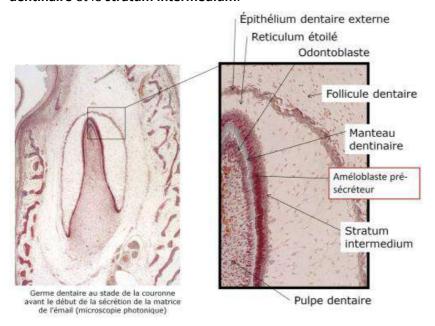
La différenciation des améloblastes pré-sécréteurs s'accompagne de la degradation de la MB qui séparait les pré-améloblastes des pré-odontoblastes par des métalloprotéases.

La disparition de la MB suit la sécrétion du manteau dentinaire par les odontoblastes. La MB est tout d'abord dégradée par des métalloprotéases présentes dans des vésicules issues du bourgeonnement de la membrane plasmique des odontoblastes, puis les fragments de cette MB sont phagocytés par les améloblastes pré-sécréteurs qui terminent la dégradation grâce à leurs lysosomes.

La disparition de la MB permet aux améloblastes pré-sécréteurs d'entrer en contact avec le manteau dentinaire qui se minéralise et induit l'amélogenèse.

L'améloblaste pré-sécréteur devient sécréteur et dépose une première couche d'émail au contact de la dentine.

Les **améloblastes pré-sécréteurs** sont situés entre le **manteau dentinaire** et le **stratum intermedium**.



### Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes

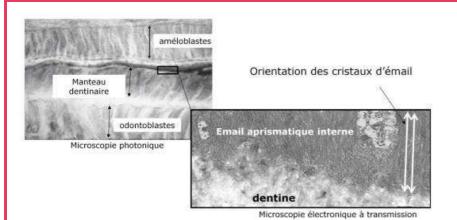
Sécrétion de la 1ère couche d'émail.

Lorsqu'un améloblaste pré-sécréteur se transforme en un améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes, la cellule s'allonge (hauteur : 60 µm, largeur : 4 µm), elle se polarise de plus en plus. Le nombre et l'organisation de ses organites de synthèse augmentent. De nombreuses vésicules de synthèse sont acheminées vers le pôle distal de la cellule (proche du manteau dentinaire) où des images d'exocytose sont observées. C'est le début de la sécrétion des protéines de l'émail. La première couche de matrice de l'émail est sécrétée directement au contact du manteau dentinaire.

Cette couche d'émail forme la jonction émail/dentine = jonction amélo-dentinaire.

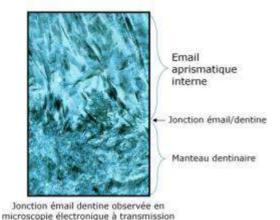
Les cristaux d'HA de l'émail sont disposés **perpendiculairement** à la jonction émail-dentine de manière uniforme.



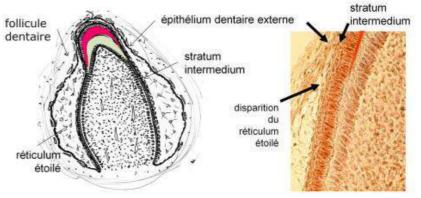


Cette 1ère couche forme la jonction émail/dentine composée de la matrice minéralisée du manteau dentinaire en contact avec des cristaux d'émail (les cristaux d'émail sont plus grands que les cristaux du manteau dentinaire).

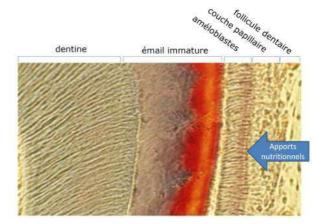
Elle mesure 10 µm d'épaisseur et est aprismatique.



En regard de cette couche d'émail nouvellement formée, presque toutes les cellules du réticulum étoilé disparaissent par apoptose. On observe un accolement entre l'EDE et le SI appelé collapsus formant la couche papillaire.



Ce phénomène permet un rapprochement des vaisseaux du follicule dentaire vers les améloblastes sécréteurs qui nécessitent des nutriments que la pulpe ne peut plus fournir à cause de la présence de l'émail et la dentine.

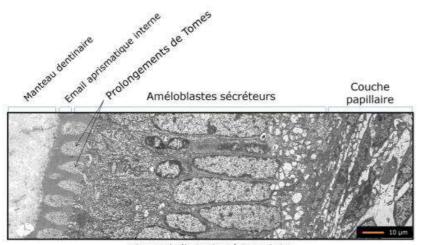


# Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes

Il sécrète l'émail prismatique immature = Email soft. (37% de minéral, 19% de matrice organique et 44% d'eau)

Dès que l'émail aprismatique interne est déposé, les améloblastes forment à leur pôle distal un court prolongement de forme conique appelé prolongement de Tomes.

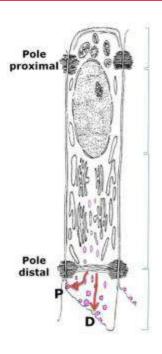
Les **améloblastes** sont des cellules **très étroites**, très **serrées** les unes contre les autres présentant un **noyau volumineux** situé au **pôle proximal** de la cellule (proche de la **couche papillaire**) et un **prolongement de Tomes**.



microscopie électronique à transmission

L'améloblaste sécréteur présente une ultrastructure divisée en 4 compartiments :

- Compartiment infranucléaire: au pôle proximal avec des mitochondries, granules de glycogène, REG, systèmes de jonctions proximaux et microfilaments. (infranucléraire c'est par rapport au pole sécréteur qui est supranucléaire)
- <u>Compartiment nucléaire</u> : ne contient que le **noyau** (volumineux + **nucléole**).
- <u>Compartiment supranucléaire</u>: REG en périphérie, plusieurs <u>Golgis</u> au <u>centre</u> (longs, cylindriques, parallèles entre eux et au grand axe de la cellule), <u>lysosomes</u> (éliminent l'excès de membrane et les protéines anormales).
- <u>Compartiment apical</u>: délimité par un terminal Web au-delà duquel se trouve le prolongement de Tomes de forme triangulaire (sur coupe) mais conique en 3D. Cette forme est due au cytosquelette développé composé de microtubules et de microfilaments. Le cytosquelette dirige les granules de sécrétion vers 2 sites distincts où sont observées des exocytoses :
- partie proximale du prolongement de Tomes (sous le terminal Web) → SIP. ★★★
- partie distale du prolongement de Tomes → prisme. ★



Compartiment infranucléaire : mitochondries, granules de glycogène, REG, systèmes de jonction et microfilaments

Compartiment nucléaire : noyau

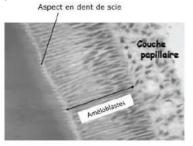
Compartiment supranucléaire : REG, Golgi central long et cylindrique, parallèle au grand axe, lysosomes

Compartiment apical:

le prolongement de Tomes
terminal web, microfilaments
vésicules de sécrétion et
images d'exocytoses

La **SIP** forme une sorte de **moule** entourant le **prolongement de Tomes**.

En coupe histologique, ces moules donnent à la jonction émailaméloblastes un aspect en dents de scie.



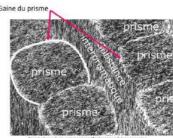
Au site distal, au fond de ce moule, chaque améloblaste sécrète un seul prisme \*\* \*\* à partir de l'émail aprismatique interne (à la jonction émail/dentine) jusqu'à la surface de l'émail. Chaque prisme traverse toute l'épaisseur de l'émail. Au contraire la SIP est sécrétée par plusieurs améloB. \*\*

C'est la présence du **prolongement de Tomes** qui permet la **sécrétion** des **prismes** et de la **SIP** créant ainsi l'**émail prismatique**. Le rythme de l'**amélogenèse** est de **4 \mum** d'émail **par jour** avec une phase de synthèse **active** et une de **repos** (moins de sécrétion). Les phases de **repos** sont marquées par :

- microscopie photonique → bande noire régulière.
- MEB → constriction du prisme.

Ces **striations** et ces **constrictions** marquent le **rythme circadien** (journalier) de l'amélogenèse.

En **MET**, les **prismes** sont entourés d'un **espace clair** appelé **gaine** du prisme.



Les deux sites de sécrétion (proximal et distal du prolongement de Tomes) sécrètent les mêmes protéines mais avec une orientation différente de 60°.

Entre les prismes il existe un halo blanc que l'on nomme gaine du prisme (zone moins minéralisée).

Immédiatement après leur sécrétion, ces protéines initient la formation de cristaux (nucléation cristalline) et contrôlent la forme/croissance de ces cristaux.

Les protéines de la matrice de l'émail :

- Enaméline
- Tuftéline
- Améloblastine
- Amélogénine
- Protéases (dès le stade sécréteur mais surtout au stade de maturation).

# Enaméline (Prot non amélogénines) \*\*\*

### Fonctions:

- Grande affinité pour l'hydroxyapatite
- Nucléation (promoteur et guide) des cristaux \*
- Croissance des cristaux selon l'axe C (par épitaxie = élongation).

# Tuftéline (Prot non amélogénines)

### Fonctions:

- Nucléation (promoteur et guide) du cristal ★
- Possède d'autres rôles car trouvée dans des tissus non-minéralisés (foie, poumons, reins...)

# Améloblastine (Prot non amélogénines)

### **Fonctions**:

- Les fragments évitent la fusion entre les prismes et la SIP.
- Peu d'affinité pour l'hydroxyapatite. 🛨
- Adhérence des améloblastes sécréteurs à la matrice de l'émail.

Une mutation de cette améloblastine va entrainer un émail avec des défauts.

# Amélogénine \*\* (dans l'ensemble de l'émail en formation)

### **Fonctions**:

- Les amélogénines de 25 kDa s'auto-assemblent pour former des agrégats sphériques ★ de 15-20 nm de diamètre comportants 100-200 molécules d'amélogénines (molécules supra-moléculaire) = nanosphères d'amélogénines.
- Les extrémités C-term des nanosphères se lient à l'hydroxyapatite
- Espace entre deux cristaux = 20 nm (diamètre d'une nanosphère)
- Les nanosphères contrôlent l'orientation des cristaux
- Les nanopshères empêchent une fusion latérale des cristaux, les maintiennent à une distance uniforme et leur confèrent une disposition régulière dans l'émail immature.

Présente dans toute l'épaisseur de l'émail immature

### Anomalie génétique :

En cas d'anomalies génétiques des protéines non-amélogénines et amélogénines on observe une **amélogénèse imparfaite de type hypoplasique** (manque d'émail).

### Les protéases

### **Description**:

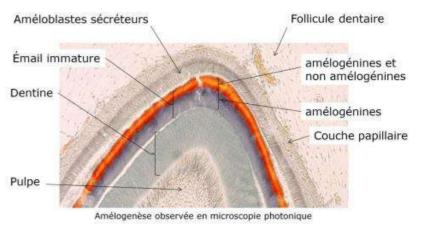
- Au **stade de sécrétion**, les **améloblastes** sécrètent une **métalloprotéinase matricielle** : la **MMP-20** ou **énamélysine**. **Fonction** :
- La MMP-20 clive les amélogénines de haut PM en de nombreux sites.

- Elimination du **C-term** des amélogénines → modifie la structure des amélogénines.
- Au stade de maturation → dégradation des nanosphères → croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail. ★

L'améloblastine, l'énaméline et la tuftéline = protéines nonamélogénines (PM >50 kDa, 10% des protéines de l'émail). Ce sont des promoteurs et des guides de la formation des cristaux Elles initient la nucléation des cristaux et servent de guides permettant la forme hexagonale des cristaux. Ces hexagones réguliers vont croître par épitaxie. Avec une demi-vie courte, ces protéines ne sont présentes que dans la couche superficielle, au voisinage des améloblastes.

Les amélogénines dont le PM est variable sont présentes dans toute l'épaisseur de l'émail en formation . Elles s'assemblent en nanosphères dont le rôle principal est d'empêcher la croissance en largeur et en épaisseur des cristaux et d'empêcher la fusion des cristaux.

Pendant la sécrétion, les améloblastes forment un émail immature organisé en prismes et en SIP. Cet émail est composé de cristaux régulièrement disposés car ils sont séparés les uns des autres par des nanosphères d'amélogénines.



L'émail immature (soft) est composé de : 37% de minéral, 19% de phase organique (protéines de l'émail) et 44% d'eau. Il ne peut pas supporter les forces de mastication car il n'est pas assez minéralisé.

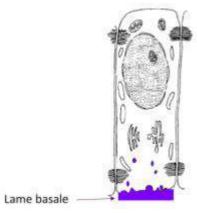
# Fin de la phase de sécrétion : améloblaste de transition

Lorsque l'améloblaste a sécrété une **épaisseur suffisante** d'**émail immature**, **25**% des **améloblastes** s'**apoptosent**.

Les améloblastes restants se raccourcissent, s'élargissent, ce qui permet de couvrir encore la surface d'émail. Ces cellules perdent leur prolongement de Tomes et la quantité d'organites de synthèse diminue. Ces organites sont dégradés à l'intérieur de la cellule par leurs lysosomes.

Les améloblastes de transition ne synthétisent plus de protéines de la matrice de l'émail <u>mais</u> synthétisent et sécrètent une sorte de lame basale qui adhère à la surface de l'émail immature.

Cette lame basale pourrait aider à la régulation des échanges entre l'émail immature et le FD via la couche papillaire. En effet, à ce stade, des ions calcium issus du FD pénètrent dans la couche papillaire.



### Améloblaste de maturation

A ce stade, **25**% d'améloblastes supplémentaires disparaissent par apoptose.

Le **stade de maturation** correspond à la phase de **croissance** en **épaisseur** et en **largeur** des cristaux d'émail.★

Pour ce faire, il faut 2 processus simultanés :

- élimination des nanosphères d'amélogénines★★ qui limitaient la croissance en largeur et en épaisseur des cristaux
- arrivée massive d'ions calcium et phosphate dans l'émail pour permettre cette croissance des cristaux.

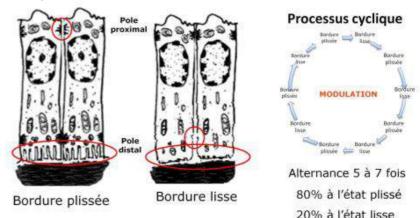
Les améloblastes réduisent encore de taille et le nombre de leurs organites de synthèse et s'élargissent. Ils vont présenter à leur pôle distal deux aspects morphologiques différents : lisse ou plissé.

Il y a un **couplage** entre l'aspect du **pôle distal** et les **systèmes de jonctions** entre les améloblastes.

### Aspect **plissé**:

- Que des systèmes de jonction distaux serrés (étanches)
- Que des systèmes de jonction proximaux lâches (perméables)
   Aspect lisse :
- Que des systèmes de jonction distaux lâches.
- **Que** des systèmes de jonction **proximaux serrés**. (La vous retenez juste plissé distaux serrés → PDS et le reste en découle)

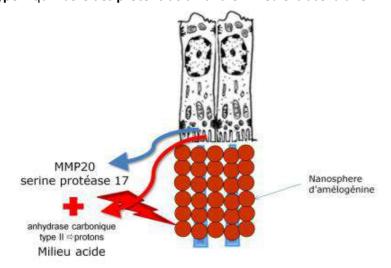
Les améloblastes de maturation effectuent une modulation, ils créent de façon cyclique une bordure plissée puis lisse à leur pôle distal. Pendant la phase de maturation, chaque améloblaste passera d'un pôle distal lisse à plissé 5-7 fois mais 80% de son temps sera à l'état plissé (20% à l'état lisse).



Le rôle de la **modulation** est une balance 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.

Pour que les cristaux croissent en épaisseur, il faut une acidification du milieu (même si les cristaux se dissolvent mieux dans un milieu acide) car cette croissance ne peut se faire que si les nanosphères d'amélogénines sont éliminées par la MMP20 (produite en grande quantité pendant la phase de maturation), or, les conditions optimales de la MMP20 nécessitent un pH légèrement acide. Donc les améloblastes sécrètent la MMP20 et la sérine-protéase 17 (= Kallikréine 4 ou sérine protéase) et en même temps, les améloblastes présentent dans la région du cytoplasme proche de la bordure plissée une quantité importante d'anhydrase carbonique de type II qui libère des protons acidifiant le milieu extracellulaire.



La MMP20 devient active et entraine la fragmentation des nanosphères d'amélogénines : \*

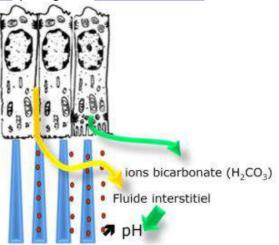
- bordure plissée : sont résorbés activement par endocytose.

- bordure <u>lisse</u> : **quittent** l'**émail** et **passent** entre les cellules pour être absorbés sur les côtés de ces améloblastes.

La dégradation protéique est alors terminée par les améloblastes (bordure lisse ou plissée) qui contiennent beaucoup de lysosomes. L'élimination rapide des agrégats d'amélogénine libère les cristaux mais ceux-ci ne pourront croître en épaisseur et en largeur que lorsque le pH sera neutralisé.

La **neutralisation** du **pH** est aussi due aux **améloblastes** de **maturation**, en effet :

- bordure plissée: sécrétion d'ions bicarbonate (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).
- bordure <u>lisse</u>: passage des <u>fluides interstitiels</u> vers l'émail.



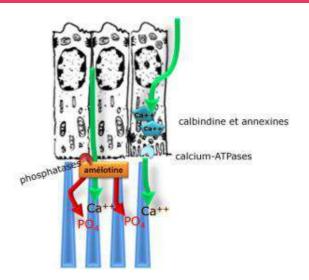
Pour permettre la **croissance** en **épaisseur** et en **largeur** des cristaux, il faut une arrivée massive d'**ions calcium** dans la matrice amélaire provenant des **milieux interstitiels** (**circulation sanguine** du **FD**). Le **calcium** passe **entre** les **cellules** à bordure **lisse**. Jonctions distales **perméables**: **transport passif.** Les améloblastes à bordure

plissée participent activement au transport du calcium malgré leur bordure imperméable, en effet, ils possèdent des protéines qui fixent le calcium dans la cellule (calbindine et annexine). Grâce aux calcium-ATPases membranaires, les ions calcium vont sortir de la cellule et être incorporés dans la matrice de l'émail en cours de maturation. L'énergie nécessaire au fonctionnement de ces enzymes est apportée par les nombreuses mitochondries présentes dans le cytoplasme proche de la bordure plissée.

Pour permettre la croissance des cristaux, les ions calcium doivent s'associer dans le compartiment extracellulaire avec les ions phosphate. Ces ions sont libérés à partir de phosphoprotéines : l'amélotine (synthétisée par l'améloblaste spécifiquement au stade de maturation).

On ne sait pas si l'amélotine est sécrétée par les améloblastes à bordure lisse ou plissée et son rôle exact est mal connu. Les ions phosphates sont libérés grâce à la présence de phosphatases dans la matrice de l'émail.

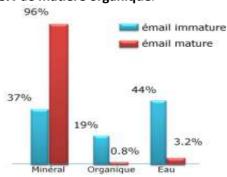
L'apport d'ions calcium et phosphate en quantité suffisante va permettre la croissance en largeur et en épaisseur des cristaux.



La maturation permet la croissance des cristaux :

- épaisseur : 3,1 nm  $\rightarrow$  29 nm - largeur : 25nm  $\rightarrow$  65 nm

L'émail mature ne contient presque plus de protéines, <u>ni</u> d'eau (réabsorbée par les améloblastes à bordure lisse) : 96% de cristaux, 3,2% d'eau et 0,8% de matière organique.



# Améloblaste de protection

Lorsque la maturation de l'émail est terminée, l'améloblaste se transforme en améloblaste de protection. Il devient cubique, ses organites cellulaires diminuent mais il sécrète une lame basale à la surface de l'émail à laquelle il adhère par des hémi-desmosomes.

Les améloblastes de protection se confondent alors avec la couche papillaire et forment ainsi l'épithélium réduit de l'émail.

Améloblaste de protection + couche papillaire = épithélium réduit de l'émail = améloblaste de protection + EDE + SI

L'épithélium réduit de l'émail est donc un ensemble de cellules d'origine épithéliales composé de l'épithélium dentaire externe, du stratum intermedium et des améloblastes de protection. Son rôle est d'isoler l'émail du follicule dentaire tant que la dent n'est pas arrivée en bouche.



Les ameloB de protection vont disparaitre quand la couronne dentaire va percer la gencive. Il ne sera plus possible de reformer de l'émail car il n'y a plus d'améloB.

#### Conclusion

L'améloblaste est la seule cellule de l'organisme apte à former de l'émail, mais elle est très sensible aux changements de l'environnement (ex : un excès de fluor pendant l'amélogenèse provoque des perturbations de la fonction des améloblastes qui forment alors un émail altéré : fluorose).

