

Amélogénèse

Odontologie



UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR 

L'AMELOGENESE

I - Introduction

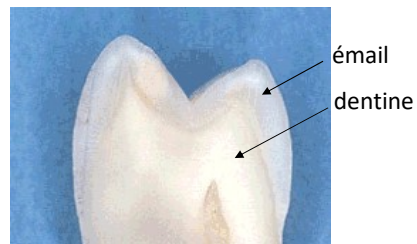
L'amélogénèse est la synthèse, la sécrétion, la minéralisation et la maturation de l'émail par les améloblastes

2

L'amélogénèse est la formation de l'émail par les améloblastes. Elle comprend la synthèse et la sécrétion des molécules de la matrice de l'émail, la minéralisation puis la maturation de l'émail.

Notions générales sur l'émail

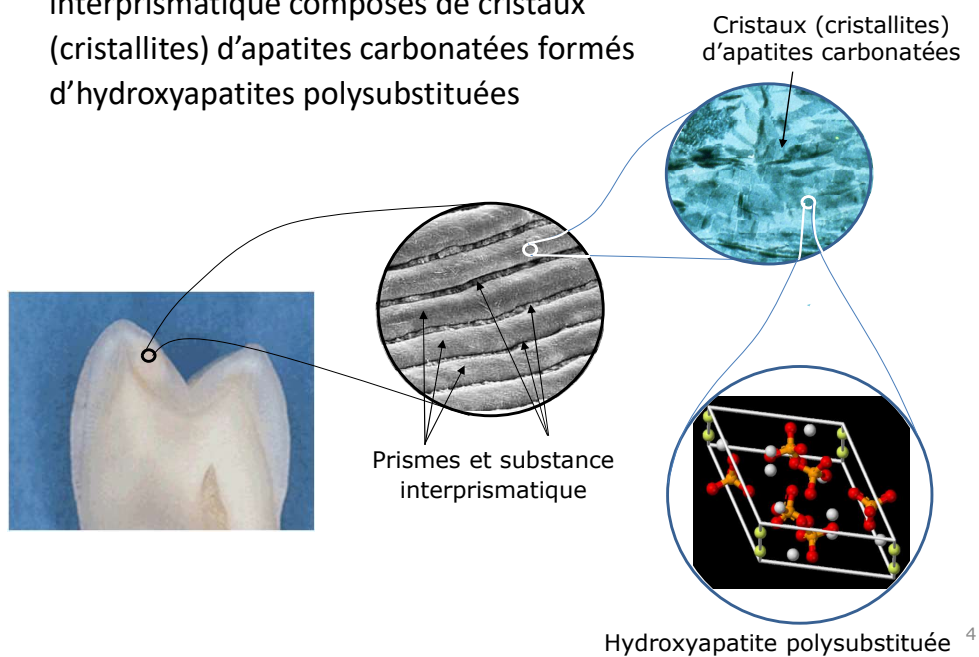
- L'émail recouvre la couronne des dents
- Structure et non tissu
 - Acellulaire
 - Avasculaire
 - Non innervée



3

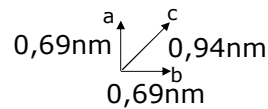
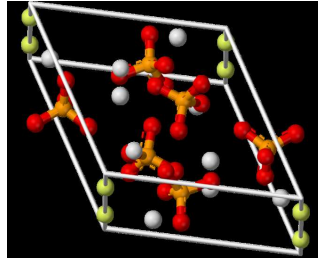
L'émail recouvre la couronne des dents. L'émail est une structure et non un tissu car il ne contient pas de cellules (acellulaire), pas de vaisseaux (avasculaire) et pas d'innervation (l'émail est non innervé).

L'émail est organisé en prisme et substance interprismatique composés de cristaux (cristallites) d'apatites carbonatées formés d'hydroxyapatites polysubstituées



L'émail est une structure minéralisée. Il est organisé en prisme et substance interprismatique eux-mêmes composés de cristaux (cristallites) d'apatites carbonatées, eux-mêmes formés d'hydroxyapatite polysubstituées.

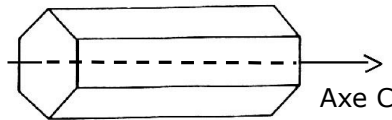
- Maille élémentaire de l'émail est donc de l'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ polysubstituée (par du carbonate par exemple)



- Cristal d'émail : forme de ruban de section hexagonale
Épaisseur : 25 à 30 nm, largeur : 60 à 70 nm, longueur (axe c \Rightarrow 1mm)



Assemblage des mailles élémentaires

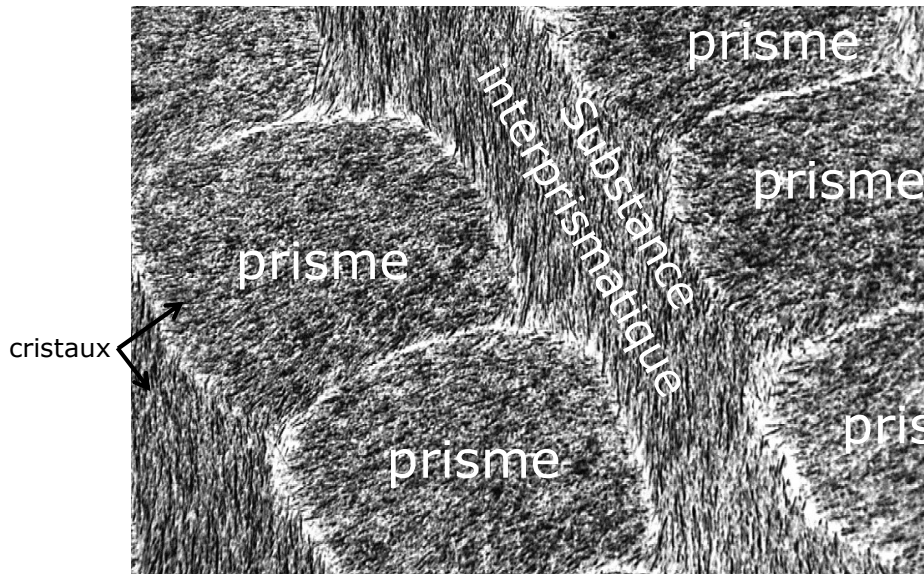


Représentation schématique d'un cristal d'émail

5

La maille élémentaire de l'émail est donc classiquement décrite comme étant de l'hydroxyapatite dont la formule est $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, mais elle est dite polysubstituée car, en fait, dans l'émail, cette formule n'est pas toute à fait exacte puisqu'il existe de nombreuses substitutions (le radical hydroxyle est très souvent substitué par du carbonate par exemple). Quoiqu'il en soit, les dimensions de cette maille élémentaire sont inférieures à 1nm. Les mailles d'hydroxyapatites s'assemblent pour former des cristaux d'émail. Ces cristaux d'apatites carbonatées sont en forme de ruban de section hexagonale, dont l'épaisseur est de 25 à 30 nm dont la largeur est de 60 à 70 nm et dont la longueur (selon l'axe C) peut dépasser 1mm.

L'émail est la structure la plus minéralisée de l'organisme

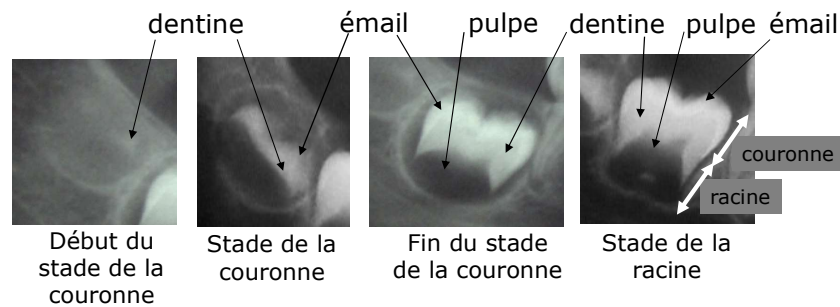


Email en microscopie électronique à transmission

6

L'émail est la structure la plus minéralisée de l'organisme et dans l'émail les cristaux sont organisés de façon extrêmement complexe. Voici de l'émail observé en Microscopie électronique à transmission, où il est possible de voir que les cristaux (les petits traits noirs) sont regroupés en structures arrondies appelées prismes. Les cristaux situés entre les prismes sont dans ce que l'on appelle la substance interprismatique.

- ✓ Origine ectodermique
- ✓ L'émail se forme uniquement pendant le stade de la couronne



☞ Processus limité dans le temps

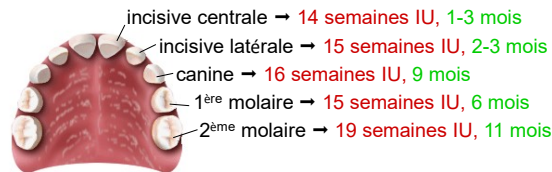
7

L'émail a une origine ectodermique car les améloblastes qui sont responsables de l'amélogénèse sont issues de la différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne de l'organe de l'émail (cf chapitre aspect morphologique et régulation de l'odontogenèse). 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. Donc pour chaque dent, l'émail se forme pendant un laps de temps donné et si il y a un problème de santé pouvant affecter l'amélogénèse pendant cette période, seules les dents dont l'amélogénèse est en cours seront atteintes car toutes les dents ne se forment pas en même temps.

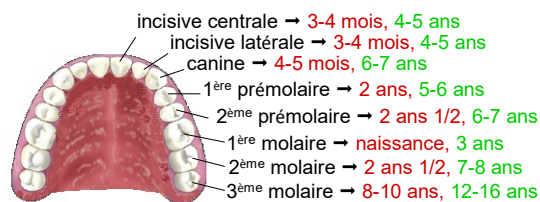
Age de formation de l'émail pour chaque dent

- ✓ Début 14^{ème} semaine *in utero* (IU) pour les dents temporaires
- ✓ La formation de l'émail de certaines dents définitives peut durer presque 5 ans

Dents temporaires



Dents définitives



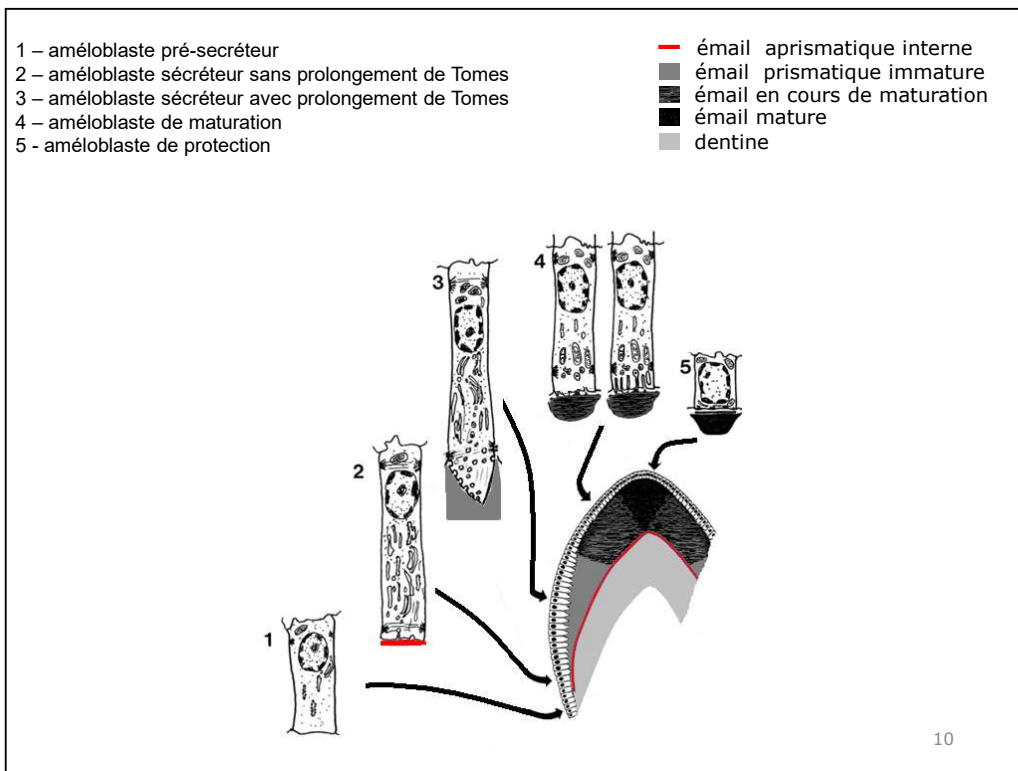
En rouge : dates de début de l'amélogenèse, en vert : dates de fin de la formation de la couronne 8

Il est donc très important de connaître l'âge de formation de l'émail des dents pour prévoir quelles dents pourront présenter une anomalie si il y a une maladie altérant l'amélogenèse dans l'enfance. La première couche d'émail apparaît chez un embryon humain à la 14^{ème} semaine *in utero* au niveau des germes des incisives centrales temporaires (de lait). La formation de l'émail de certaines dents définitives peut durer presque 5 ans.

Les grandes étapes de la formation de l'émail
↓
les différentes phases de la vie d'un
améloblaste

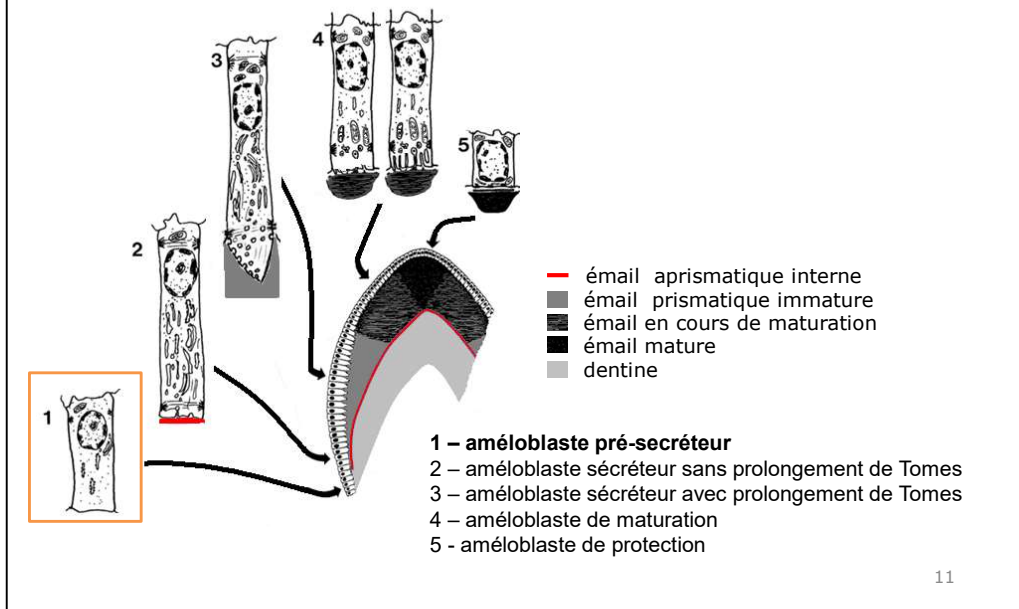
9

Pour chaque dent, les améloblastes responsables de la formation de l'émail passent successivement par différentes phases.



Sur une dent au stade de la couronne on peut voir toutes les phases de la vie d'un améloblaste. L'améloblaste pré-sécréteur (1) est en regard de la dentine, l'améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes secrète une fine couche d'émail aprismatique au contact de la dentine (2), l'améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes secrète l'émail prismatique immature (3), l'améloblaste de maturation (4) assure, comme son nom l'indique, la maturation de l'émail et l'améloblaste de protection (5) protège la surface de l'émail mature jusqu'à l'arrivée de la dent en bouche. Donc sur ce schéma, on observe que l'amélogénèse est terminée en regard de la pointe de la dent car elle est recouverte d'améloblastes de protection alors qu'elle n'a pas commencé en bas du schéma (au niveau du collet de la dent) car il n'y a que de la dentine recouverte d'améloblastes pré-sécréteurs. L'amélogénèse suit donc un gradient temporo-spatial de différenciation entre la pointe de la dent (cuspidé) et le collet (jonction avec la racine).

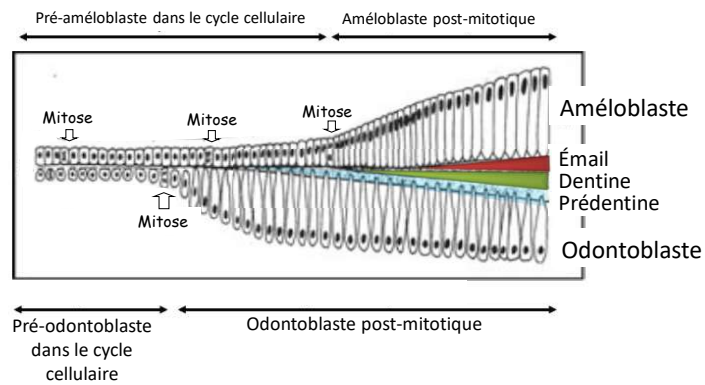
II - Améloblaste pré-sécréteur ⇒ stade d'histodifférenciation



Nous allons d'abord décrire l'améloblaste pré-sécréteur qui correspond au stade d'histodifférenciation. Nous verrons la sortie du cycle mitotique, la description histologique d'un améloblaste pré-sécréteur, la dégradation de la membrane basale et les facteurs d'induction et les cellules et tissus environnants.

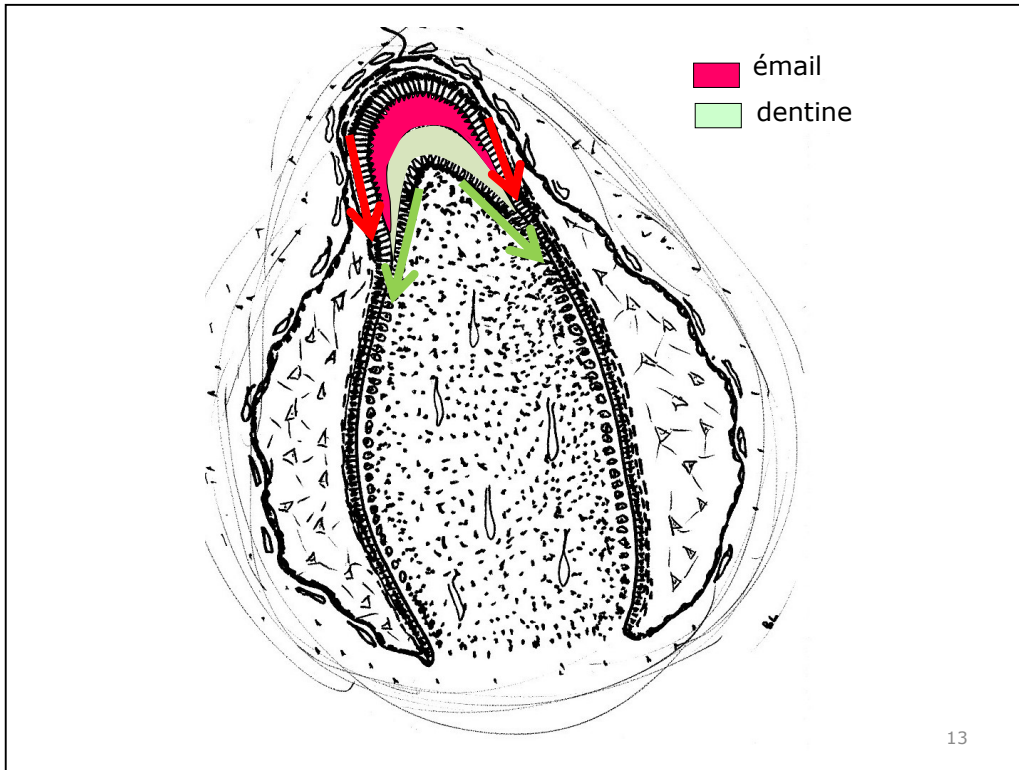
Sortie du cycle mitotique

Cycle cellulaire couplé avec celui de l'odontoblaste :
décalage de 24h à 66h



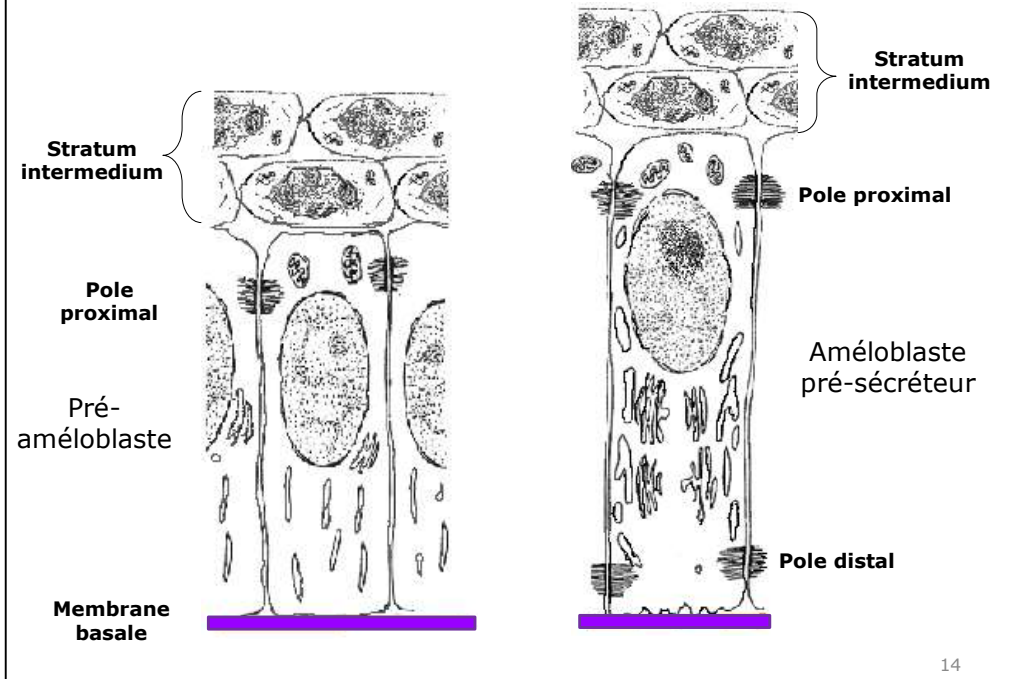
12

En devenant améloblaste pré-secréteur, 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 24h à 66h.



Donc 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'amélogénèse est synchronisée avec la dentinogénèse et suit donc le gradient temporo-spatiale de la différenciation des odontoblastes avec un léger retard.

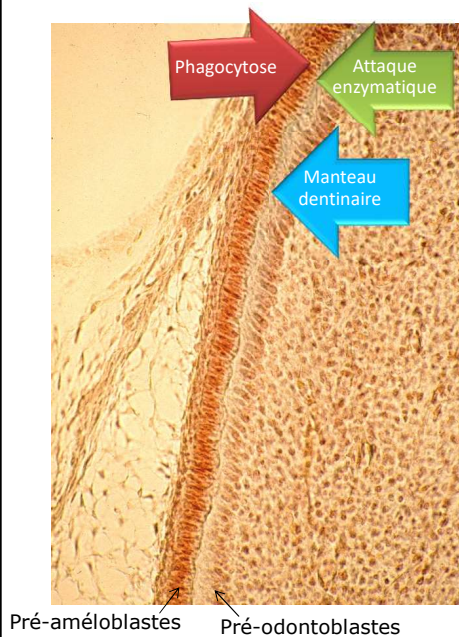
Description histologique d'un améloblaste pré-sécréteur



14

Histologiquement, au cours de sa différenciation en améloblaste pré-sécréteur, le pré-maléloblaste s'allonge (il devient prismatique) et son noyau migre en direction du stratum intermedium vers le pôle proximal de la cellule (l'améloblaste pré-sécréteur est une cellule polarisée). La majorité des organites de synthèse (réticulum endoplasmique granulaire, appareil de Golgi) s'accumule au pôle de la cellule en contact avec la membrane basale, pôle distal de la cellule. Les citernes du réticulum endoplasmique granulaire, 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 de la cellule. Cette accumulation s'accompagne de la formation d'un deuxième complexe de jonction circulaire au pôle distal de la cellule. 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 membrane basale) et proximale (proche du stratum intermedium). Des filaments intermédiaires fixés sur ces complexes irradient dans le cytoplasme pour former des toiles terminales (terminal web). L'améloblaste pré-sécréteur acquiert donc progressivement les caractéristiques d'une cellule sécrétrice.

Disparition de la membrane basale



Sécrétion du manteau dentinaire par les odontoblastes

Vésicules odontoblastiques →
attaque enzymatique
(metalloprotéase)

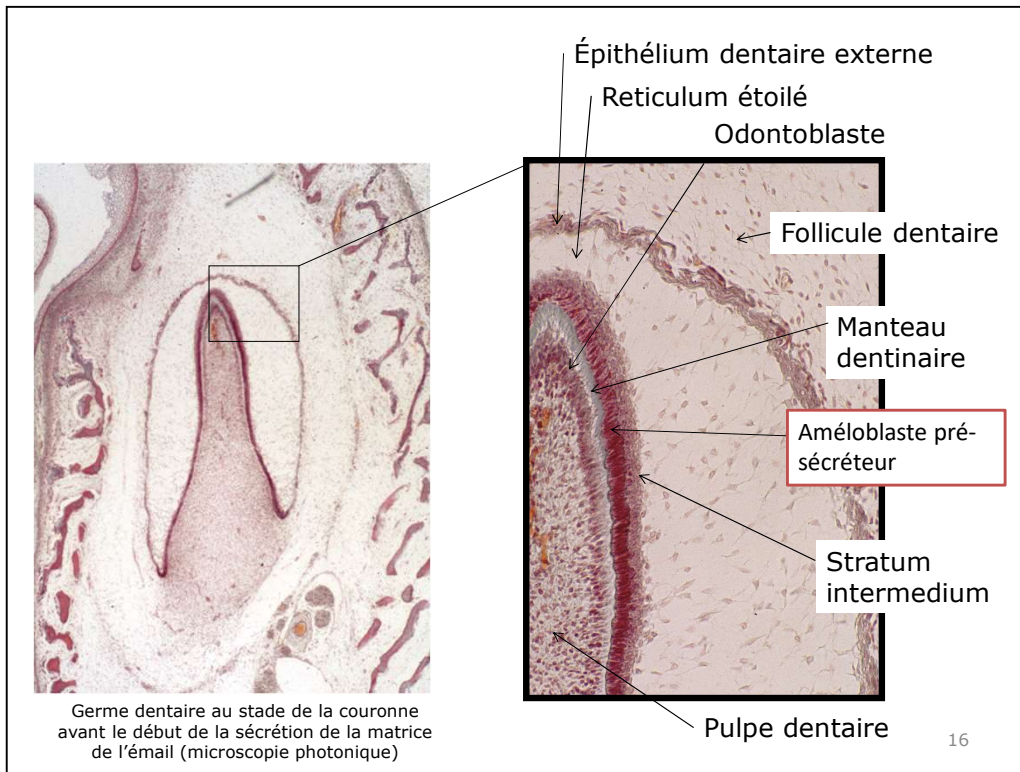
Phagocytose des débris de la
membrane basale par les
améloblastes pré-sécréteurs
→ disparition de la membrane basale

Contact entre le manteau dentinaire et
les améloblastes pré-sécréteurs

→ l'amélogenèse

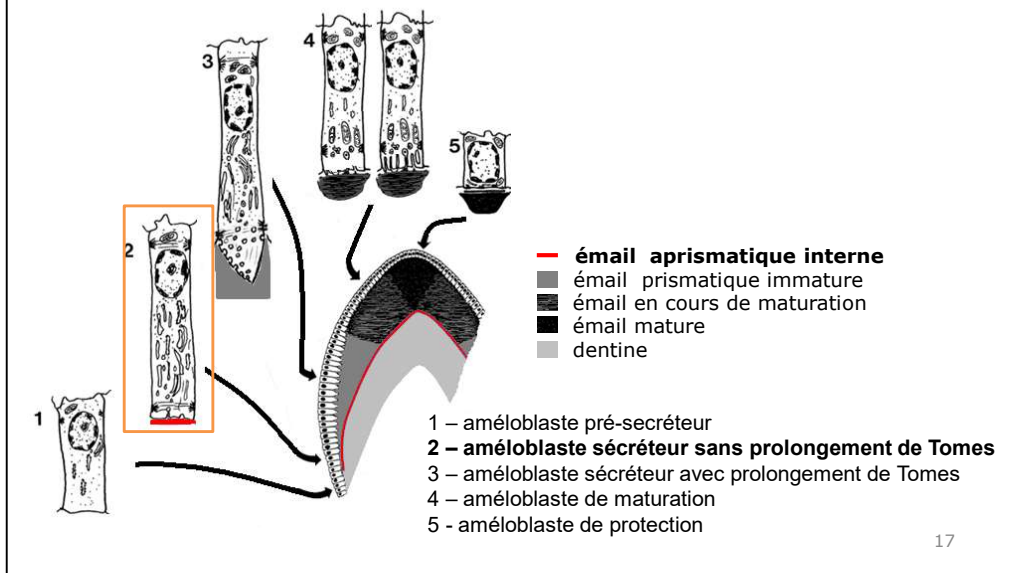
15

La différenciation des améloblastes pré-sécréteurs s'accompagne de la dégradation de la membrane basale qui sépare les pré-améloblastes des pré-odontoblastes. La disparition de la membrane basale suit la sécrétion du manteau dentinaire par les odontoblastes. La membrane basale est tout d'abord dégradée par des metalloprotéases présentes dans des vésicules issues du bourgeonnement de la membrane plasmique des odontoblastes, puis les fragments de cette membrane basale sont phagocytés par les améloblastes pré-sécréteurs qui terminent la dégradation grâce à leurs lysosomes. La disparition de la membrane basale permet donc aux améloblastes pré-sécréteurs d'entrer en contact avec le manteau dentinaire qui se minéralise. Toutes ces conditions étant réunies, le manteau dentinaire peut induire l'amélogenèse. C'est à dire que l'améloblaste pré-sécréteur peut devenir sécréteur et sécréter la première couche d'émail au contact de la dentine.



Situation des améloblastes pré-sécréteurs: les améloblastes pré-sécréteurs sont alors situés entre le manteau dentinaire et le stratum intermedium.

III - Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes ⇒ Sécrétion de la première couche d'émail

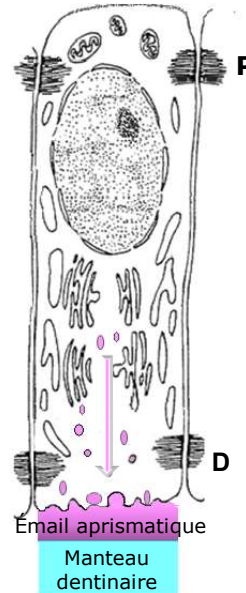


L'améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes : sécrétion de la première couche d'émail. Dans ce chapitre nous verrons successivement la description histologique d'un améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes, l'émail aprismatique interne, la jonction émail/dentine et la formation de la couche papillaire.

Description histologique d'un améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes

- ✓ Organites de synthèse ↗
- ✓ Allongement de la cellule ↗
- ✓ Polarisation ↗
- ✓ Vésicule de sécrétion ↗
- ✓ Images d'exocytoses au pôle distal

❖ Les protéines de l'émail sont déposées directement sur le manteau dentinaire minéralisé

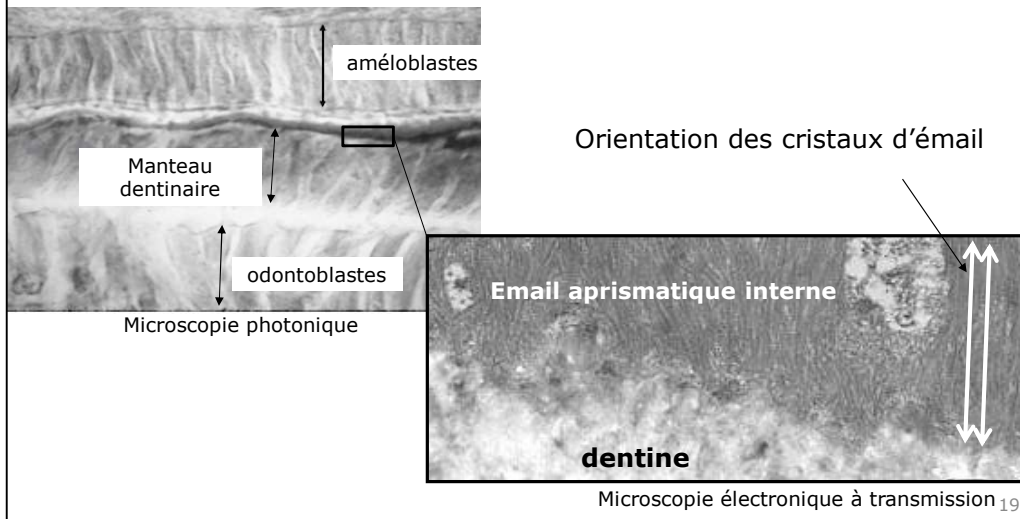


18

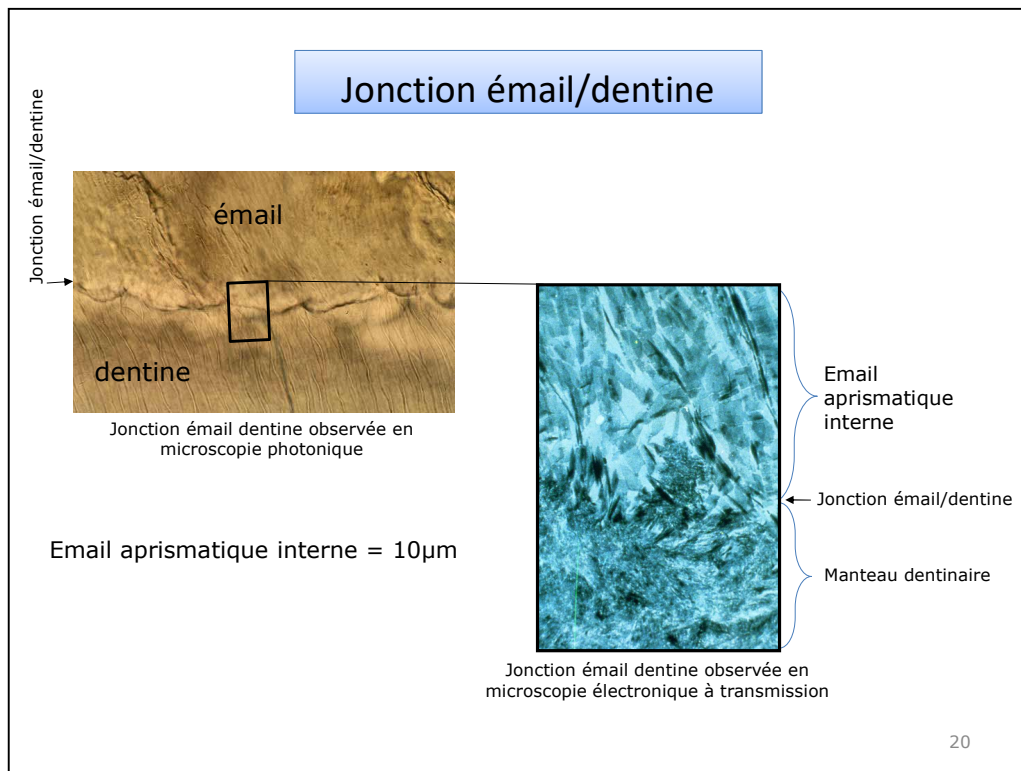
Description histologique d'un améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes. Lorsqu'un améloblaste pré-sécréteur se transforme en un améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes, la cellule s'allonge (elle va atteindre 60µm de hauteur sur 4µm de largeur), elle se polarise de plus en plus; et elle augmente le nombre et l'organisation de ses organites de synthèse. De nombreuses vésicules de synthèse sont acheminées vers le pôle distal de la cellule (pôle 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.

Sécrétion de l'émail aprismatique interne

❖ Les protéines de la matrice de l'émail → la formation de cristaux



La première couche de matrice de l'émail est secrétée directement au contact du manteau dentinaire. Les flèches blanches montrent l'orientation des cristaux de l'émail aprismatique interne.

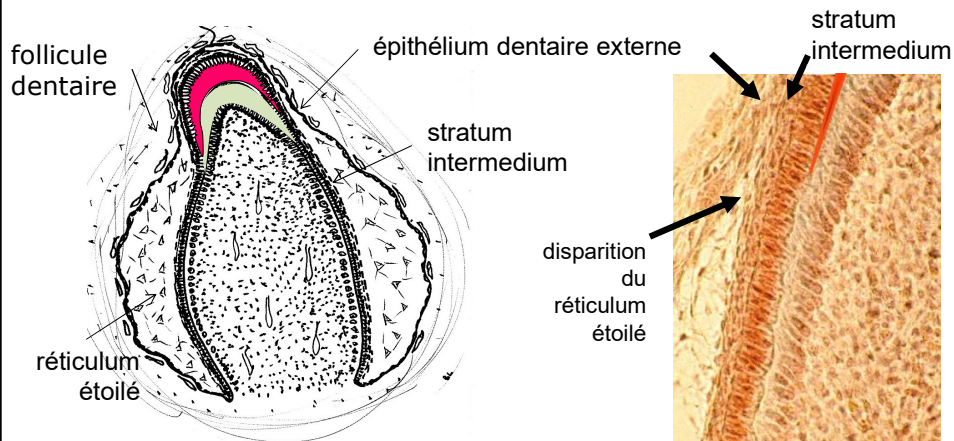


Cette première couche d'émail forme la jonction émail/dentine composée de la matrice minéralisée du manteau dentinaire en contact intime avec des cristaux d'émail (remarque les cristaux de l'émail sont beaucoup plus grands que les cristaux du manteau dentinaire). Cette première couche d'émail formée par les améloblastes sécréteurs sans prolongement de Tomes mesure 10µm d'épaisseur et elle est dite aprismatique par opposition à l'émail prismatique sécrété par les améloblastes sécréteurs avec prolongement de Tomes.

La couche papillaire

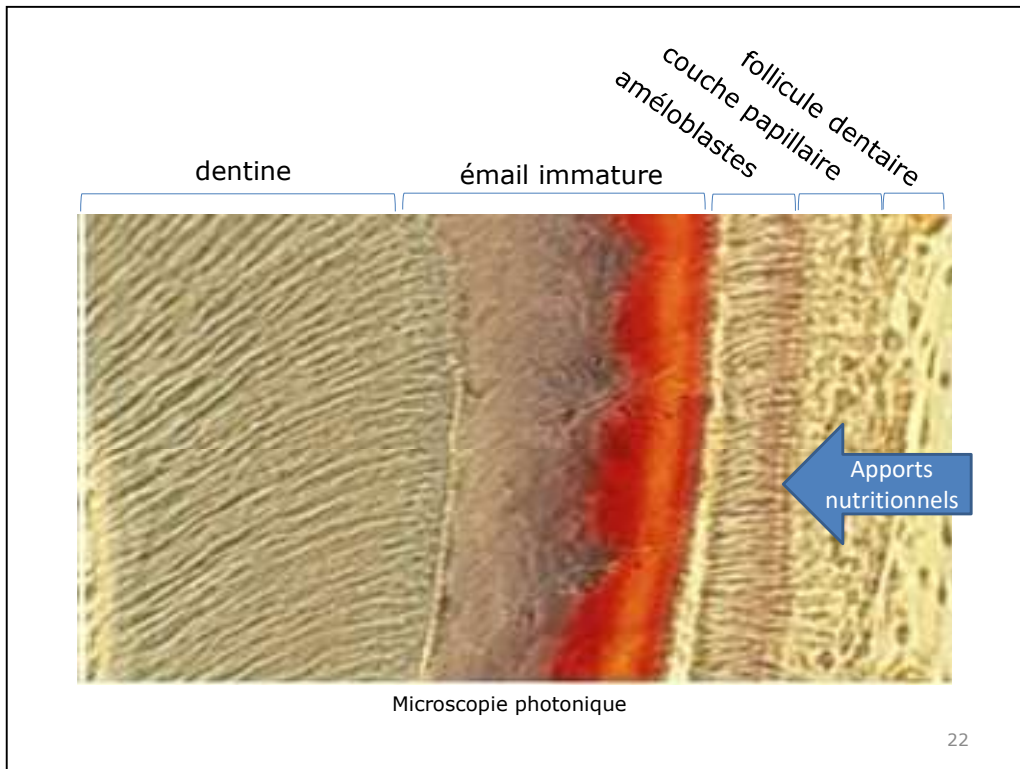
Accolement du Stratum intermédiaire + Épithélium dentaire externe \Rightarrow **collapsus**

Les cellules du stratum intermédiaire + épithélium dentaire externe = couche papillaire



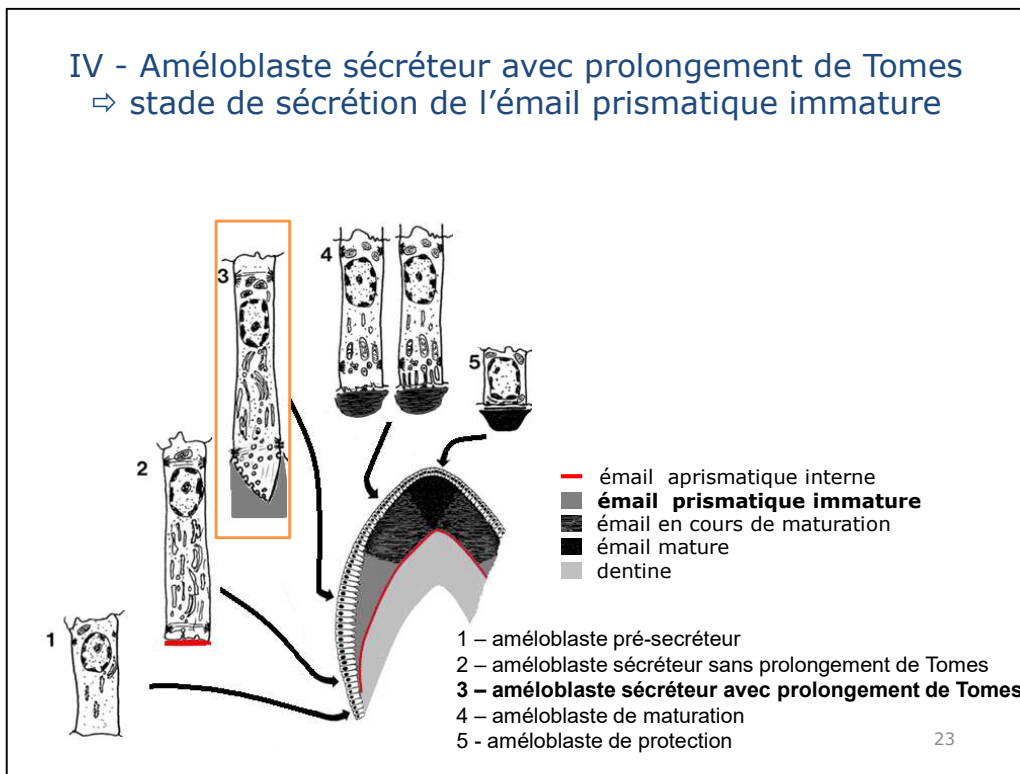
21

En regard de cette couche d'émail nouvellement formée, presque toutes les cellules du réticulum étoilé disparaissent par apoptose. On observe alors un accolement appelé « collapsus » entre l'épithélium dentaire externe et le stratum intermedium. Les cellules de l'épithélium dentaire externe et du stratum intermedium vont ensemble former la couche papillaire.



Ce phénomène est indispensable car il permet un rapprochement des vaisseaux du follicule dentaire vers les améloblastes sécréteurs. Ces derniers ont des besoins nutritionnels importants qui ne peuvent plus venir de la pulpe du fait de la présence de l'émail et la dentine et qui sont donc fournis par les capillaires du follicule dentaire.

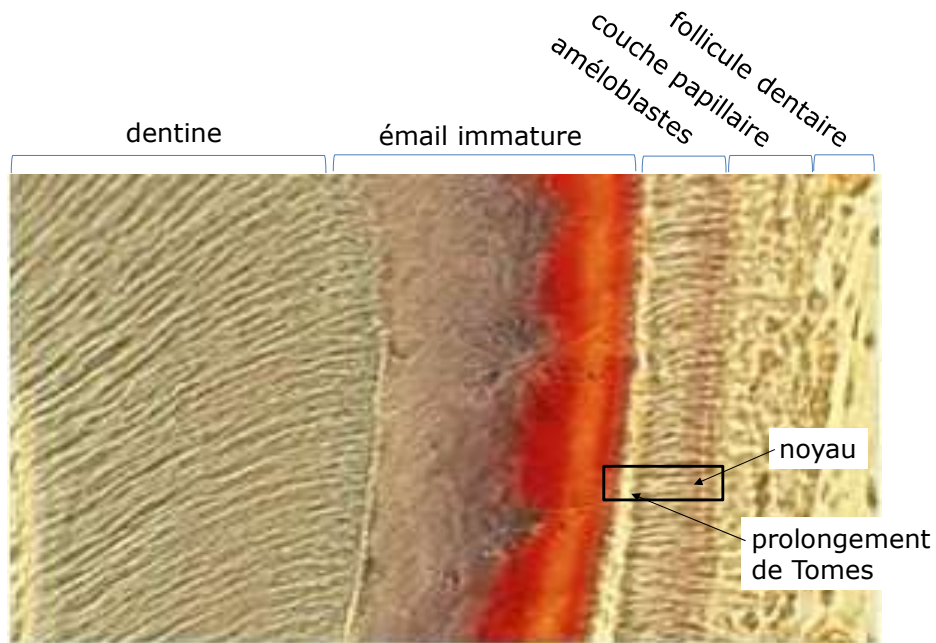
IV - Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes
 ⇒ stade de sécrétion de l'émail prismatique immature



23

Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes : sécrétion de l'émail prismatique immature. Dans ce chapitre, nous verrons successivement: la description histologique d'un améloblaste de sécrétion (prolongement de Tomes), le rôle des deux sites de sécrétion, les protéines sécrétées et nous décrirons l'émail prismatique immature.

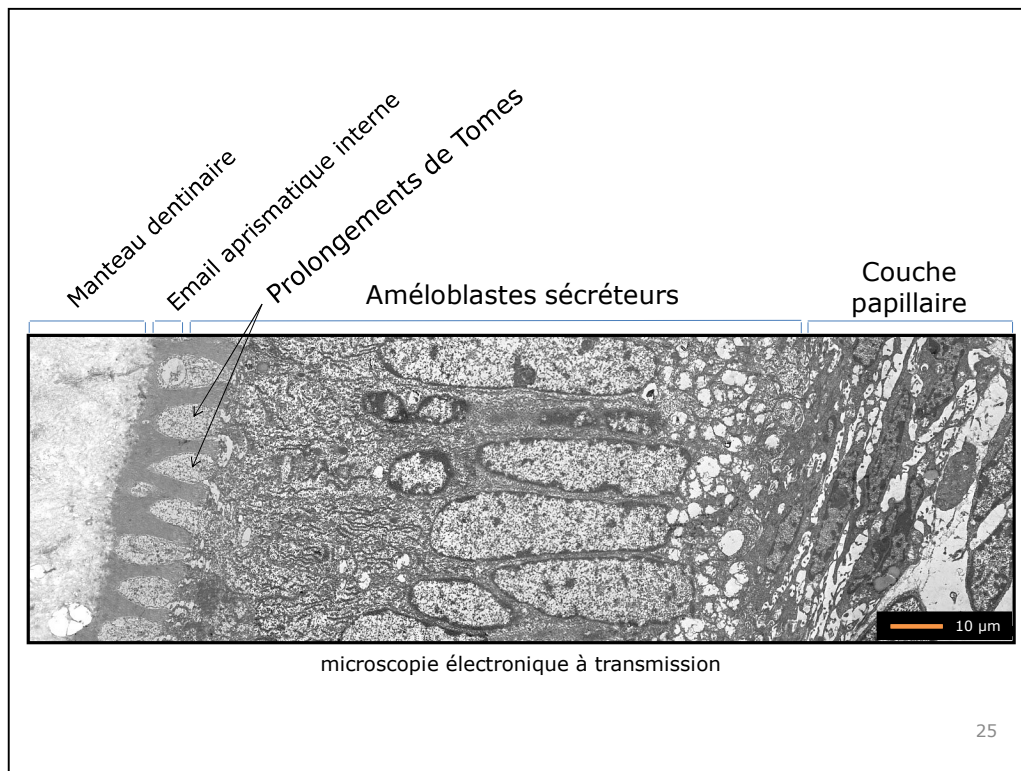
Description histologique d'un améloblaste



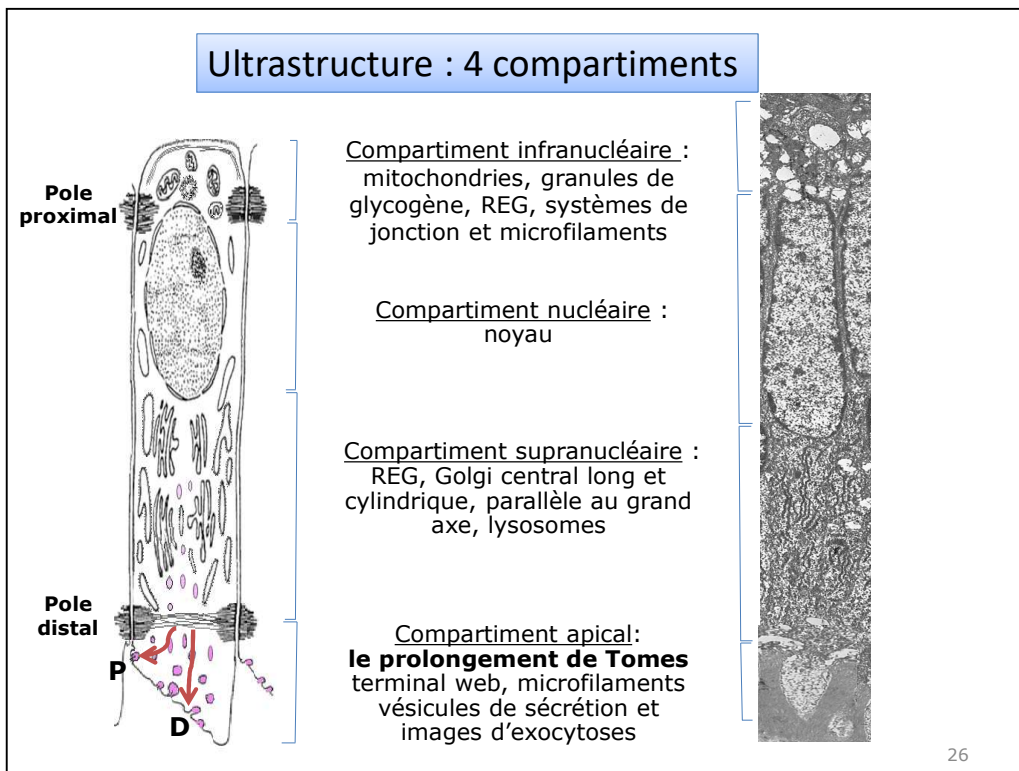
Améloblastes fonctionnels observés en microscopie photonique

24

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. Sur une coupe histologique, 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 donc un prolongement de Tomes.



Voici cette région observée en MET où, le prolongement de Tomes est beaucoup plus visible.

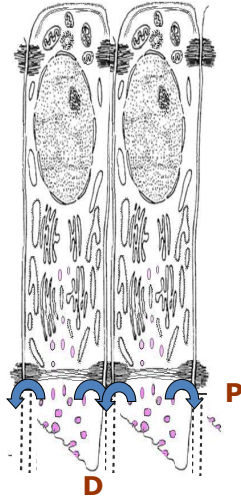


En microscopie électronique à transmission, l'améloblaste sécréteur présente une ultrastructure divisée en quatre compartiments cellulaires. Un compartiment infranucléaire: au pôle proximal de la cellule avec des mitochondries, des granules de glycogène, du réticulum endoplasmique granulaire, des systèmes de jonctions proximaux et des microfilaments. Un compartiment nucléaire qui ne contient que le noyau qui est volumineux et qui présente un nucléole. Un compartiment supranucléaire contenant du REG bien organisé en périphérie, au centre de la cellule, plusieurs appareils de Golgi, longs, cylindriques, parallèles entre eux et parallèles au grand axe de la cellule et il y a aussi des lysosomes pour éliminer les excès de membrane et les protéines présentant des anomalies de structures. Un compartiment apical délimité par un terminal Web au delà duquel se trouve le prolongement de Tomes situé donc à l'extrémité de la cellule, au niveau du pôle distal. Le prolongement de Tomes est de forme triangulaire (sur une coupe histologique) mais conique en 3 dimensions. Cette forme est due à la présence d'un cytosquelette développé composé de microtubules et de microfilaments. Le cytosquelette va diriger les granules de sécrétion vers deux sites de sécrétion distincts où seront observées des images d'exocytose. Il y a un site de sécrétion à la partie proximale prolongement de Tomes (P) juste sous le terminal Web et un autre site de sécrétion à la partie distale (D) du prolongement de Tomes.

1- site de sécrétion proximal

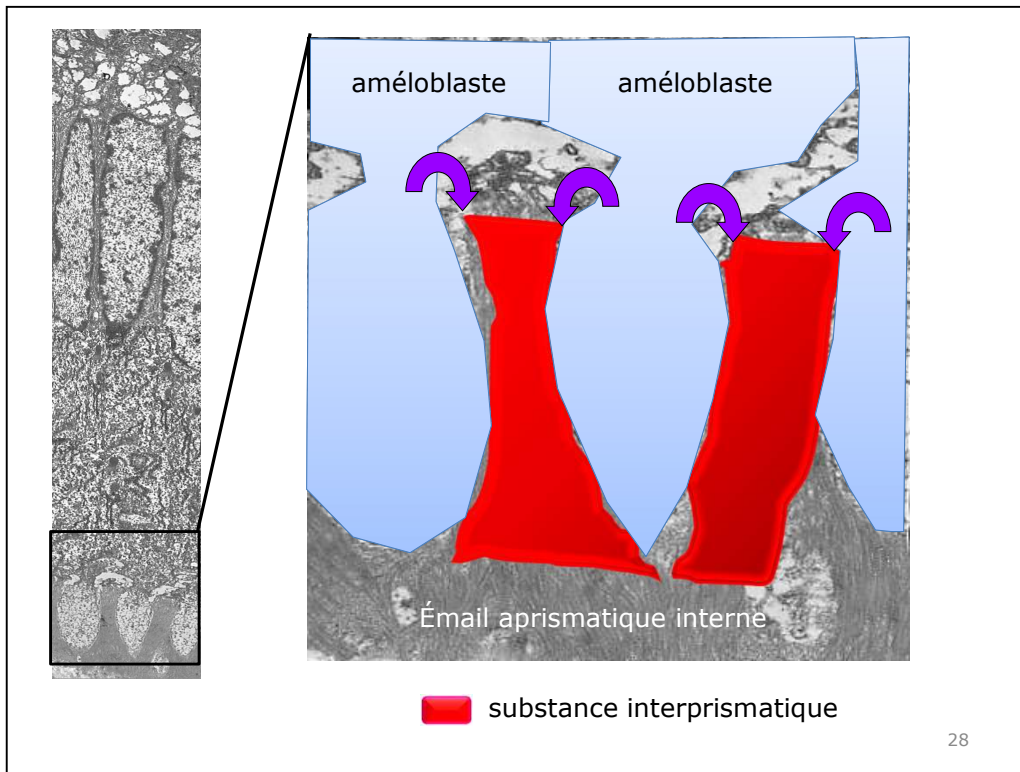


substance interprismatique



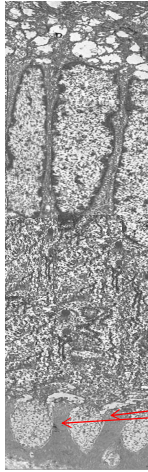
27

Le site de sécrétion proximal sécrète la substance interprismatique qui entoure le prolongement de Tomes.

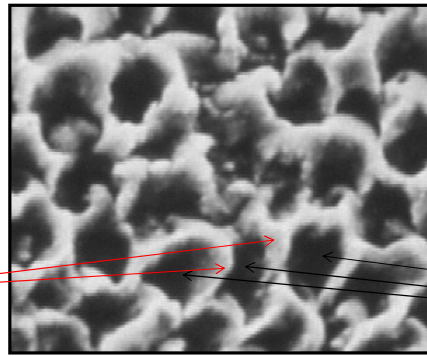


La substance interprismatique est sécrétée par plusieurs améloblastes voisins.
Voici la sécrétion de la substance interprismatique.

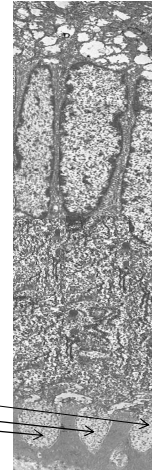
Substance interprismatique → moule
contenant le prolongement de Tomes



Microscopie
électronique à
transmission



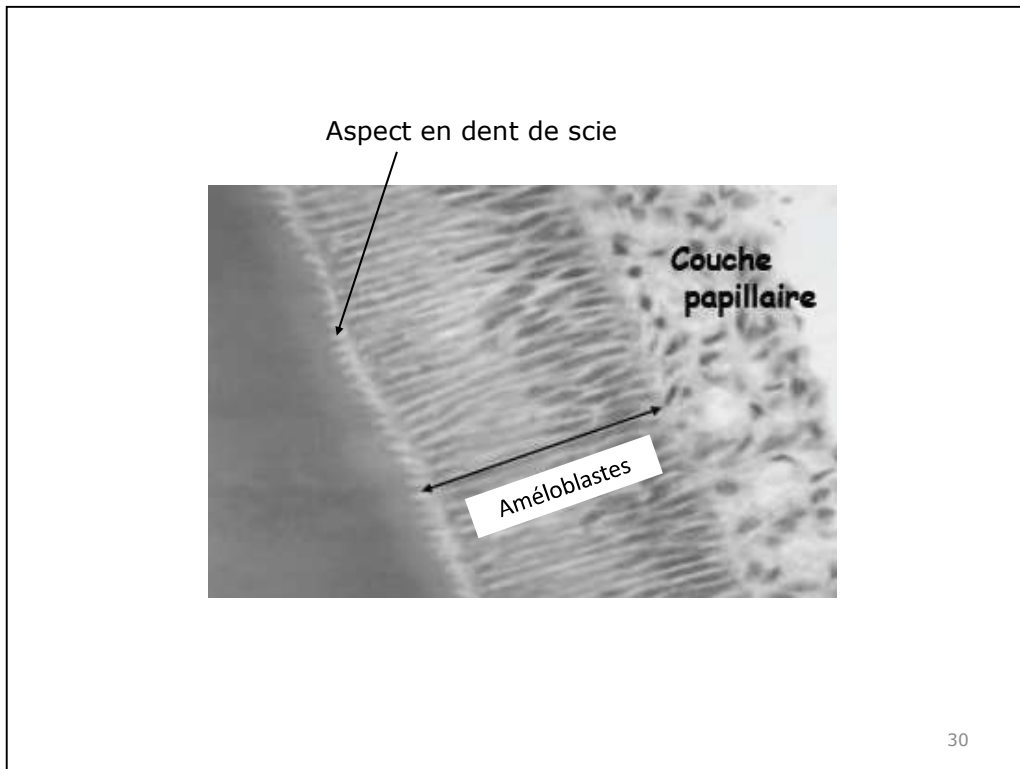
Microscopie électronique à balayage



Microscopie
électronique à
transmission

29

La substance interprismatique forme une sorte de moule dans lequel est logé le prolongement de Tomes. Voici les logements des prolongements de Tomes et voici la substance interprismatique.

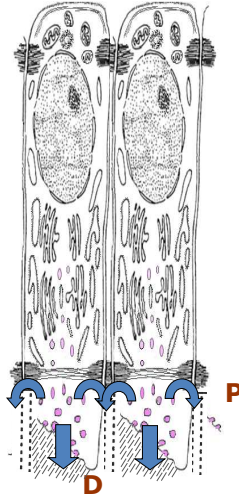


Sur une coupe histologique, la présence de ces petits moules de substance interprismatique contenant les prolongements de Tomes donne à la jonction émail-améloblastes un aspect en dents de scie.

2- site de sécrétion distal

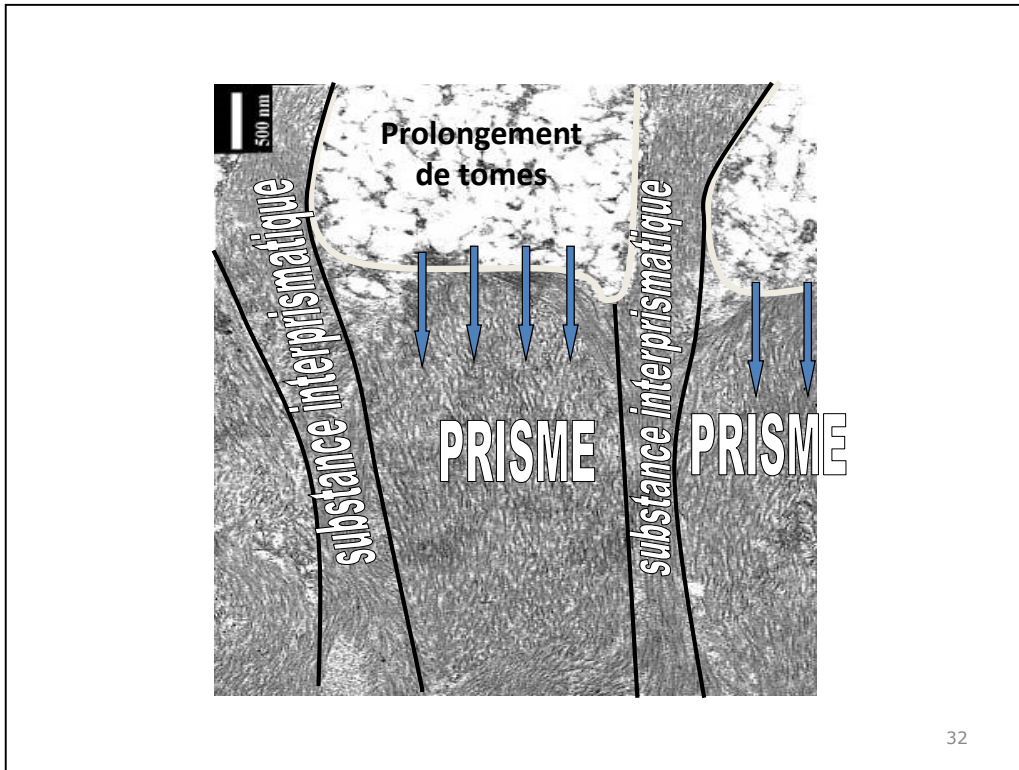


prisme

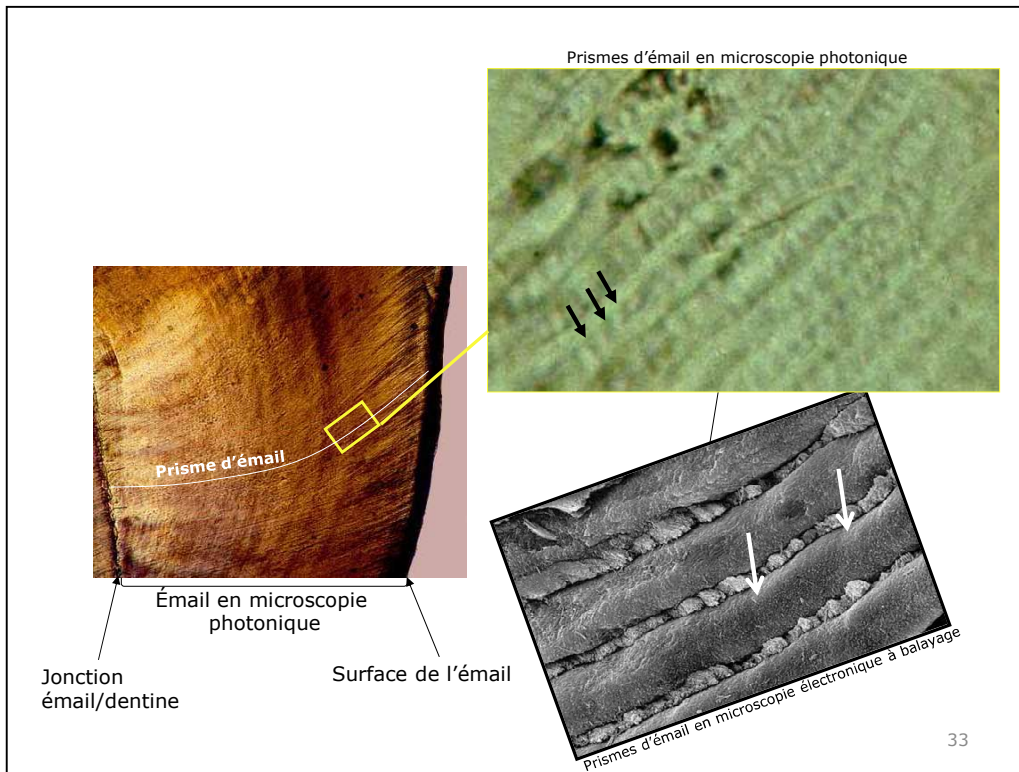


31

Au site de sécrétion distal, au fond de ce moule, chaque améloblaste sécrète un prisme.

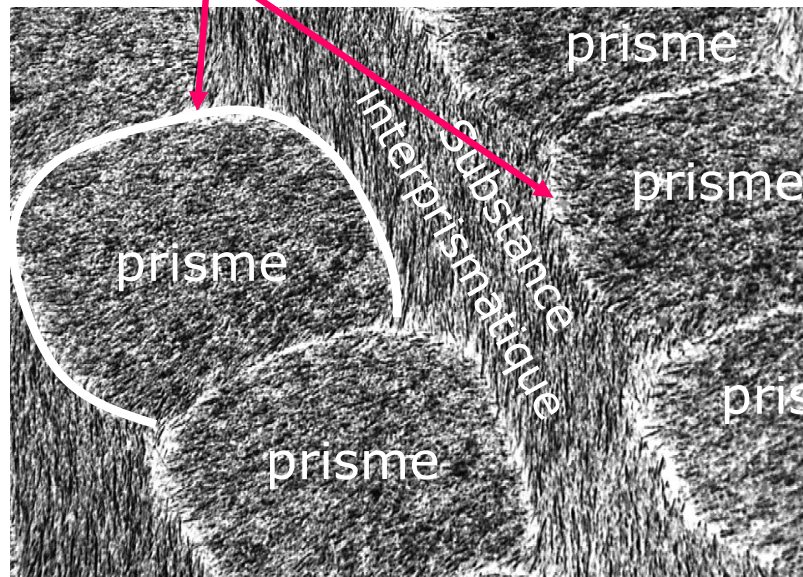


Voici l'observation d'un prisme sécrété par un améloblaste au niveau de l'extrémité distale du prolongement de Tomes observée en MET.



Chaque prisme est ainsi sécrété par un améloblaste unique, à partir de l'émail aprismatique interne (à la jonction émail/dentine) jusqu'à la surface de l'émail. Chaque prisme traverse donc toute l'épaisseur de l'émail. C'est la présence du prolongement de Tomes qui permet la sécrétion des prismes et de la substance inter-prismatique créant ainsi l'émail prismatique. Le rythme de l'amélogénèse est de 4 μm d'émail par jour avec une phase de synthèse active et une phase de repos pendant laquelle il y a un peu moins d'émail sécrété. Ces phases de repos de l'amélogénèse sont marquées par une bande noire régulière sur une coupe d'émail observée en microscopie photonique et par une constriction du prisme en MEB. Ces striations et ces constriction marquent le rythme circadien (journalier) de l'amélogénèse.

Gaine du prisme

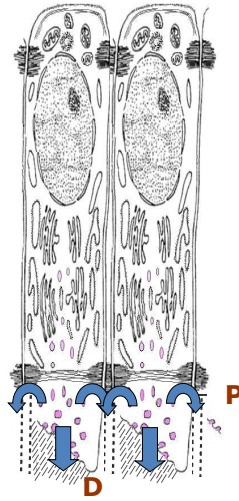


Email observé en microscopie électronique à transmission

34

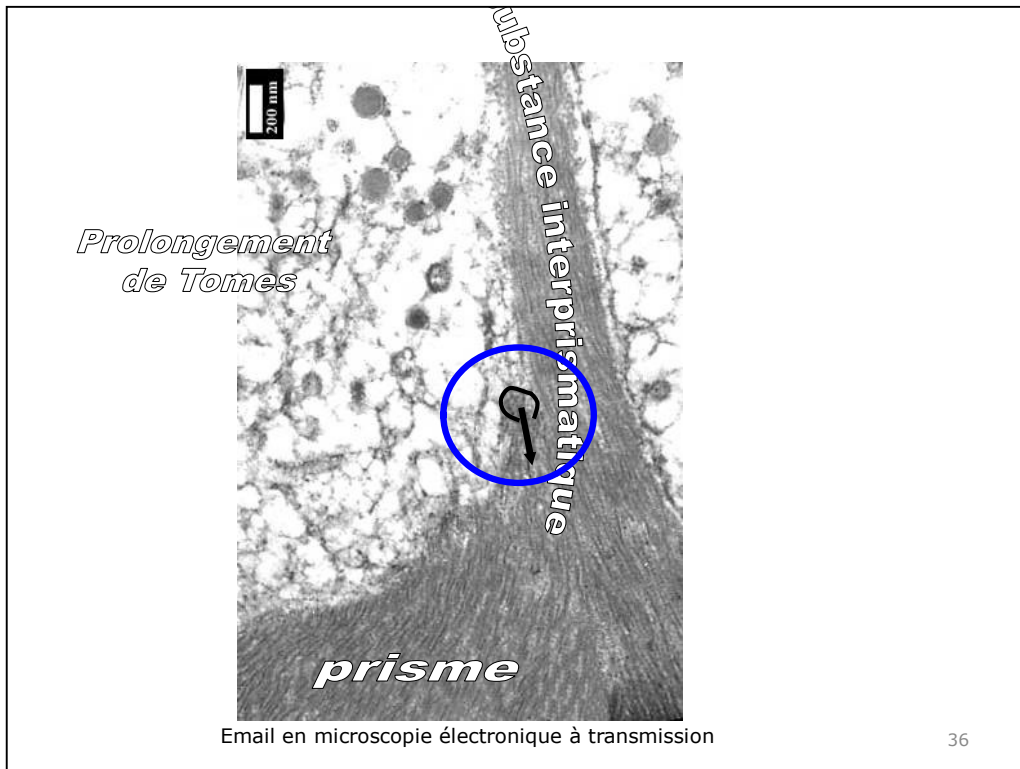
Lorsque l'émail est observé en microscopie électronique à transmission, on peut voir que les prismes d'émail sont entourés d'un espace clair appelé « gaine du prisme ».

Les protéines sécrétées

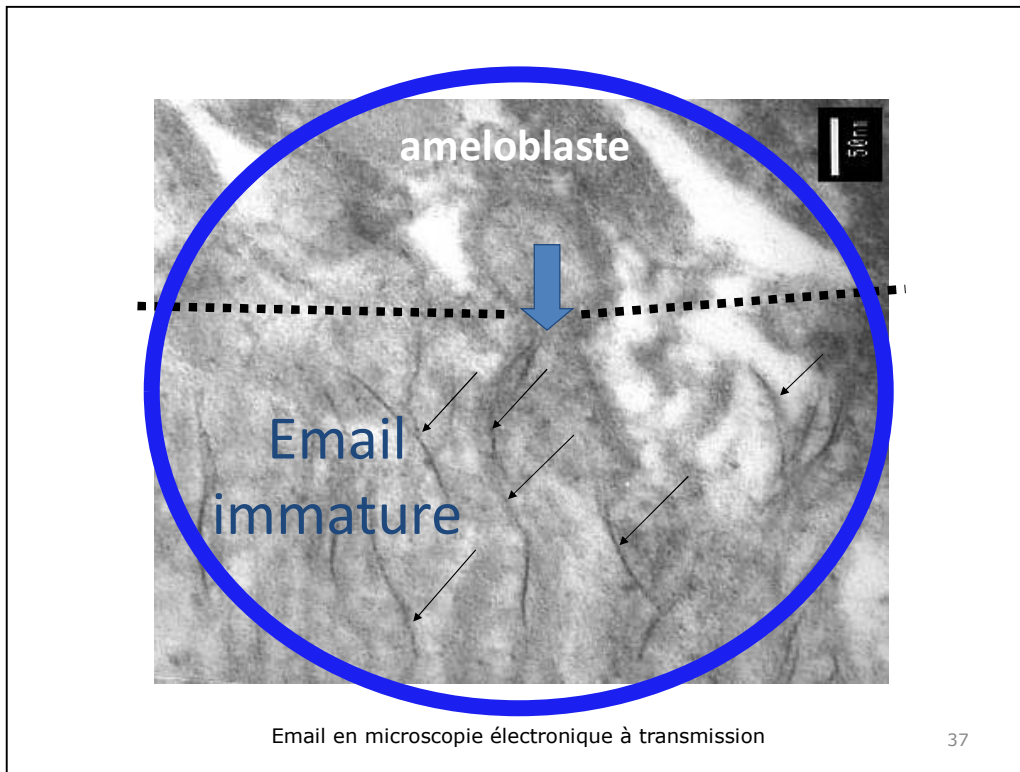


35

Les protéines sécrétées Les deux sites de sécrétions sécrètent les mêmes protéines.



Immédiatement après leur sécrétion, ces protéines ont la capacité d'initier la formation de cristaux (c'est la nucléation cristalline) et de contrôler la forme et la croissance de ces cristaux. Voici une observation en microscopie électronique à transmission de la sécrétion (par exocytose) des protéines de l'émail au niveau du site distal d'un améloblaste.



Voici cette même zone à plus fort grossissement. Les traits montrés par les flèches sont des cristaux d'hydroxyapatite.

Les protéines de la matrice de l'émail

- ✚ l'énaméline
- ✚ la tuftéline
- ✚ l'améloblastine
- ✚ les amélogénines
- ✚ des protéases

38

Description biochimique, fonctions et notion de pathologies des protéines sécrétées par les améloblastes. Les protéines de la matrice de l'émail sont les suivantes : l'énaméline, la tuftéline, l'améloblastine et les amélogénines. Ces protéines sont modifiées dans le milieu extracellulaire par des protéases produites par les améloblastes dès le stade sécréteur, mais surtout au stade de maturation (cf plus loin).

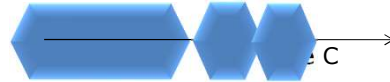
IV - 1 L'énaméline

Description

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

Fonctions

- ✿ Nucléation de cristaux
- ✿ Croissance des cristaux selon l'axe C
- par épitaxie



Anomalie génétique

- ✿ Le gène de l'énaméline (*ENAM*) est localisé sur le chromosome 4 (position q21)
- ✿ Des mutations → amélogénèse imparfaite de forme hypoplasique (= manque d'émail)



39

L'énaméline est la plus grande protéine de l'émail. Elle a un poids moléculaire de 186 kDa. Elle représente 1 à 5% des protéines de la matrice de l'émail en formation. Elle n'est observable que dans la zone proche des améloblastes car elle est rapidement dégradée après sa sécrétion par des protéases, tout d'abord par son extrémité carboxyterminale. Ceci donne naissance à des énamélines de plus faible poids moléculaire que l'on retrouvera au niveau des prismes, de la substance interprismatique, mais jamais dans les gaines des prismes. Fonctions de l'énaméline : l'énaméline présente une grande affinité pour l'hydroxyapatite. Elle pourrait participer à la nucléation des cristaux et à leur croissance des cristaux selon l'axe C (par épitaxie = élongation). Anomalie génétique liée à une mutation du gène de l'énaméline : Le gène de l'énaméline (*ENAM*) est localisé sur le chromosome 4 (position q21). Des mutations de ce gène sont responsables de formes hypoplasiques de l'amélogénèse imparfaite, c'est à dire des anomalies présentant des manques d'émail.

IV - 2 La 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

Fonctions

- nucléation du cristal

Anomalie génétique

- gène situé sur le chromosome 1 en q21
- amélogenèse imparfaite de forme hypoplasique

40

La tuftéline a un poids moléculaire de 66 kDa. Elle est très hydrophile et acide. C'est la plus acide de toutes les protéines de l'émail. Elle possède 7 sites de phosphorylation dont on pense qu'ils pourraient servir à fixer les ions calcium. La distribution de la tuftéline dans l'émail n'est pas homogène. Elle est présente en quantité importante dans l'émail proche de la jonction émail-dentine et dans l'émail interprismatique mais en faible quantité dans les gaines prismatiques. Fonction : Il a été suggéré lors de la découverte de la tuftéline dans l'émail qu'elle aurait un rôle dans la nucléation du cristal. Toutefois, ce rôle n'est probablement pas son rôle principal, car la tuftéline a été localisée également dans de nombreux tissus non-minéralisés comme le foie, le poumon ou le rein. Anomalie génétique : une modification de la tuftéline pourrait être responsable de l'amélogenèse imparfaite dominante autosomique dont une forme hypoplasique est due à la mutation d'un gène situé sur le chromosome 1.

IV - 3 L'améloblastine

Description

- 5% du total des protéines de la matrice de l'émail
- localisation à proximité de la membrane du prolongement de Tomes
- 2 sites de liaison à la membrane cellulaire
- 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

Fonctions

- 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)
- chez les souris mutantes KO gène de l'améloblastine, l'émail n'est pas formé totalement

41

L'améloblastine représente, comme l'énaméline, presque 5% du total des protéines de la matrice de l'émail. Elle s'accumule à proximité de la membrane du prolongement de Tomes. Elle contient 2 sites de liaison à la membrane cellulaire qui permettent la fixation des améloblastes à la matrice de l'émail. Elle est relativement acide. L'améloblastine est scindée rapidement après sécrétion dans la matrice de l'émail pour donner des fragments plus petits 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 : Elle présente peu d'affinité pour l'hydroxyapatite. Le rôle de l'améloblastine serait d'assurer l'adhérence des améloblastes sécréteurs à la matrice de l'émail. Anomalie génétique : Le gène a été localisé sur le chromosome 4 (q13). Une mutation de ce gène provoque un type hypoplasique local de l'amélogenèse imparfaite. Chez les souris mutantes invalidées pour le gène de l'améloblastine, l'émail n'est pas formé totalement, il présente des manques car les améloblastes sécréteurs n'adhèrent pas à la matrice de l'émail, perdent leur polarité et redeviennent prolifératifs.

IV - 4 Les amélogénines

Description

- ⊗ quantitativement les plus importantes de la matrice de l'émail (90 % des protéines totales de l'émail en formation)
- ⊗ 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

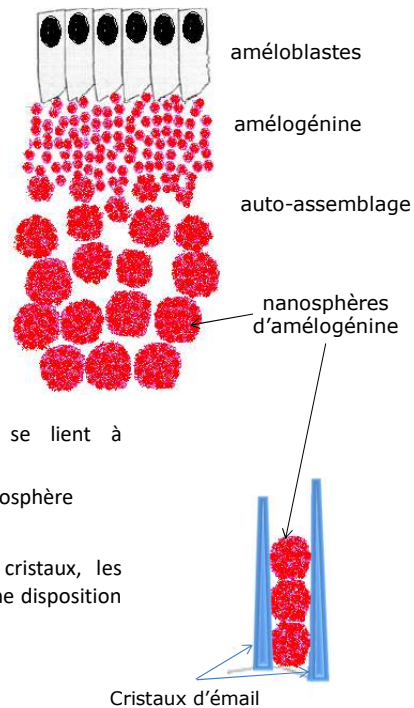
42

Les amélogénines sont les protéines quantitativement les plus importantes de la matrice de l'émail. Elles représentent environ 90 % des protéines totales de l'émail en formation. Elles forment une famille de protéines riches en proline (la proline représente 25 % à 30 % des acides aminés des amélogénines), en glutamine, en leucine et en histidine. Les amélogénines sont phosphorylées, mais non glycosylées. Elles sont très hydrophobes et relativement basiques. Leur poids moléculaire varie de 5 à 25 kilodaltons, à cause de phénomènes d'épissage alternatif des messagers et de protéolyse extracellulaire. Il en résulte une série de protéines de tailles différentes issues d'un même gène. Elles subissent peu de modifications post-traductionnelles.

Fonctions 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
- Ⓞ Espace entre deux cristaux ~20nm = au diamètre d'une nanosphère
- Ⓞ Les nanosphères contrôlent l'orientation des cristaux
- Ⓞ Les nanosphères empêchent une fusion latérale des cristaux, les maintiennent à une distance uniforme et leur confèrent une disposition régulière dans l'émail



43

Fonction : Les amélogénines de 25 kDa sont capables de s'auto-assembler à l'extérieur de la cellule pour former des agrégats sphériques de 15-20 nanomètres de diamètre. Ces agrégats qui comportent de 100 à 200 molécules d'amélogénines sont appelés nanosphères d'amélogénine. Ce sont des molécules supra moléculaire. Quel est le rôle des nanosphères d'amélogénines. Elles ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite par l'extrémité carboxy-terminales des molécules d'amélogénine qui se lient à l'hydroxyapatite. L'espace entre deux cristaux en formation, d'environ 20nm, correspond au diamètre d'une nanosphère d'amélogénine. Les agrégats d'amélogénines contrôlent l'orientation des cristaux et ils empêchent une fusion latérale prématurée des cristaux d'émail qui sinon auraient tendance à interagir les uns avec les autres par des interactions électrostatiques. Ces nanosphères d'amélogénines ont donc comme fonction de maintenir les cristaux à une distance uniforme les uns des autres et leur confèrent une disposition régulière dans l'émail en formation (c'est à dire dans l'émail immature).

Anomalie génétique

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

- ⊙ Gène **AMELX** porté par le chromosome sexuel X et gène **AMELY** porté par le chromosome Y
- ⊙ **AMELY** légèrement plus long que le gène **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 (manque) et ne possède pas la structure caractéristique en prismes

44

Anomalie génétique : Chez l'homme, les amélogénines résultent de la transcription d'un gène porté par le chromosome sexuel X (gène *AMELX*) et d'un gène porté par le chromosome sexuel Y (gène *AMELY*). Le gène *AMELY* est légèrement plus long que le gène *AMELX*. Les protéines d'amélogénine issues de la transcription du gène *AMELX* sont donc différentes de celles issues du gène *AMELY* même si l'homologie entre les séquences codantes de ces 2 gènes est de 91 %. Chez l'homme, les deux gènes sont exprimés, mais il n'y a pas de dimorphisme sexuel (c'est à dire pas de différence entre l'émail des femmes et celui des hommes) car chez les garçons, le niveau de transcription du gène *AMELY* est d'environ 10% du taux de transcription du gène *AMELX*. La part d'amélogénines provenant de ce gène est donc très faible. Chez les souris déficientes en gène d'amélogénine, l'émail est hypoplasique et ne possède pas la structure caractéristique en prismes et en substance interprismatique, comme c'est le cas dans certaines formes d'amélogénèse imparfaite humaine liée au chromosome X .

IV - 5 Les 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
- Au stade de maturation → dégradation des nanosphères → croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail

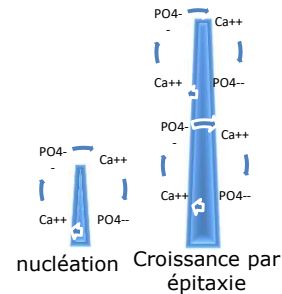
45

Les protéases. Au stade de sécrétion de l'émail les améloblastes sécrètent principalement une métalloprotéinase matricielle, la MMP-20 (ou énamélysine). Fonction : La MMP-20 clive les amélogénines de haut PM en de nombreux sites. Elle permet notamment l'élimination du domaine C-terminal des amélogénines, ce qui modifie la structure des amélogénines. Au stade de maturation la MMP20 provoque la dégradation des nanosphères, permettant ainsi la croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail.

En résumé

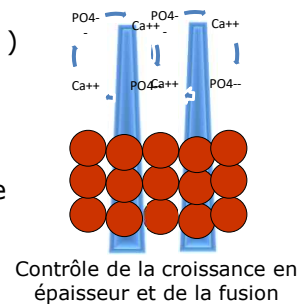
Améloblastine, énaméline, tufteline = les non amélogénines

- ⇒ Promoteurs (nucléation cristalline) et des guides pour la formation des cristaux d'émail (forme hexagonale)
- ⇒ Localisées au voisinage des améloblastes car demi-vie courte

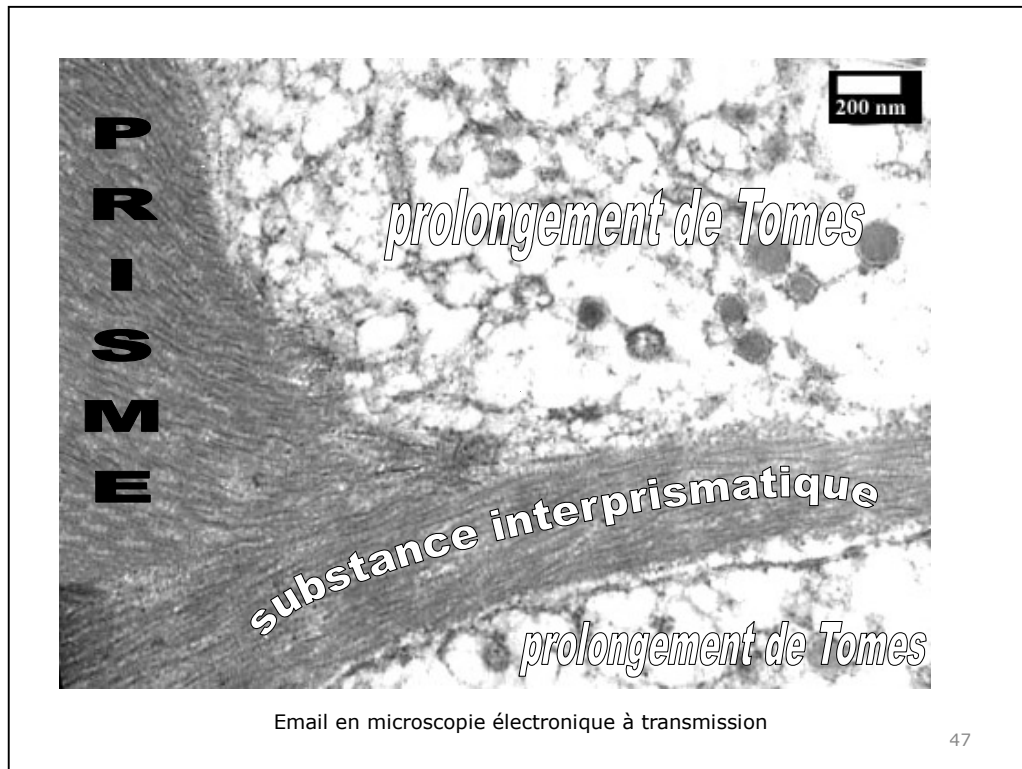


Les amélogénines

- ⇒ Agrégats supramoléculaires : nanosphères (●)
- ⇒ Contrôle de la croissance en épaisseur et en largeur des cristaux et prévention de leur fusion
- ⇒ Les amélogénines sont réparties dans l'ensemble de l'émail en formation (moins concentrées à la surface de l'émail)

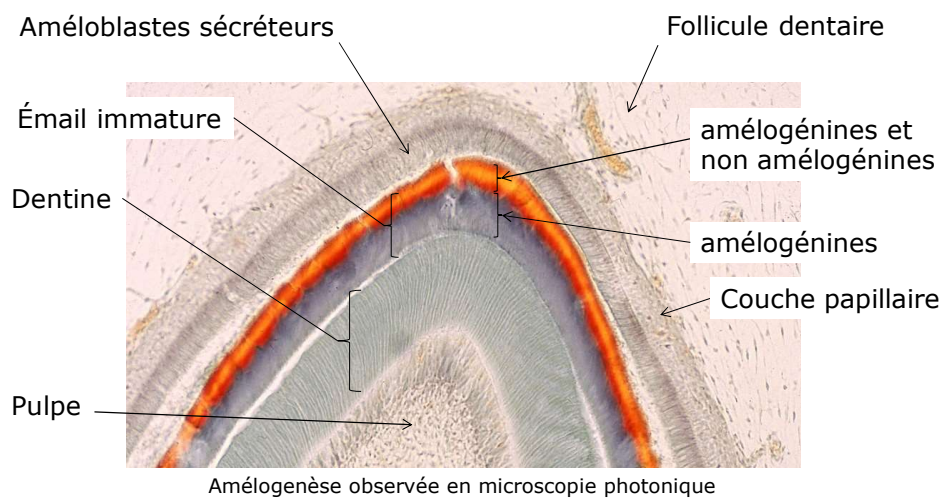


L'améloblastine, l'énaméline et la tufteline sont regroupées sous l'appellation : protéines non-amélogénines. Elles sont de poids moléculaire supérieur à 50 kDa, elles représentent 10% des protéines de l'émail lors de l'amélogénèse. Ce sont des promoteurs et des guides de la formation des cristaux. Elles initient la nucléation des cristaux et elles servent de guide permettant aux cristaux d'avoir leur forme hexagonale. Ces hexagones réguliers vont alors croître par épitaxie. Avec une demi-vie courte (c'est-à-dire qu'elles disparaissent rapidement) ces protéines sont présentes au voisinage des améloblastes. Les amélogénines dont le poids moléculaire 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 phase de sécrétion, les améloblastes forment un émail immature organisé en prismes et en substance interprismatique. Cet émail est composé de cristaux régulièrement disposés car ils sont séparés les uns des autres par des nanosphères d'amélogénines.

Email immature



Composition de l'émail immature (Email soft): phase minérale 37%, phase organique (protéines de l'Email) 19% et 44% d'eau

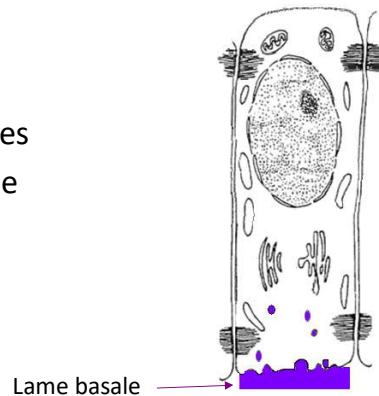
48

Voici de l'émail immature observé en microscopie photonique. Il est de deux couleurs car, comme nous venons de le voir, les protéines qui le composent ne sont pas identiques selon les zones de l'émail observé. Les protéines non amélogénines ne sont présentes que dans la couche superficielle (proche des améloblastes) alors que les amélogénines sont présentes dans toute l'épaisseur de l'émail en formation. Cet émail immature (appelé aussi émail soft) est composé de 37% de minéral, 19% phase organique (protéines de l'émail) et 44% d'eau. Cet émail ne peut pas supporter les forces de la mastication car il n'est pas assez minéralisé.

Fin de la phase de sécrétion : améloblaste de transition

25% des améloblastes disparaissent par apoptose

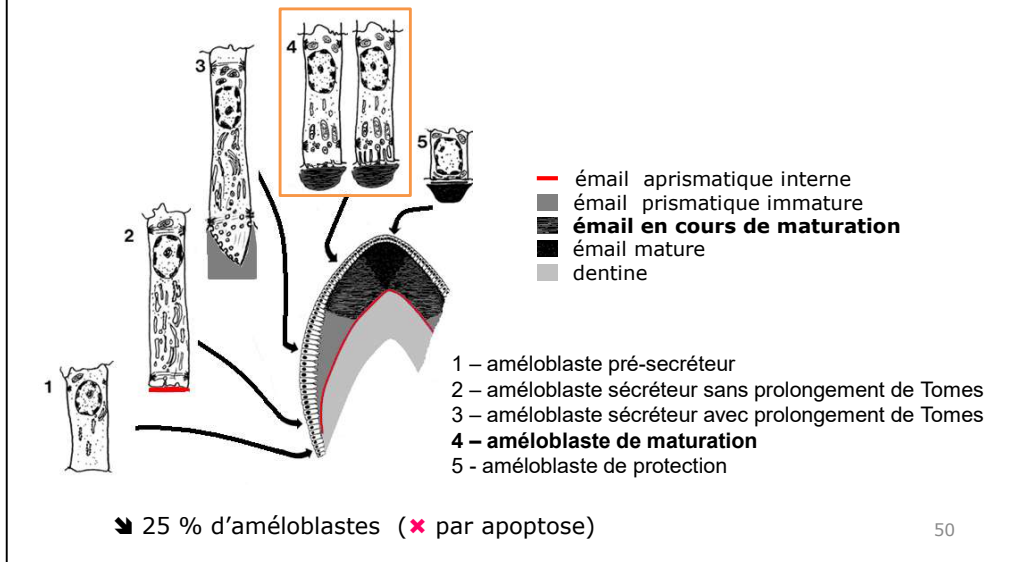
- ▣ Taille de l'améloblaste
- Perte du prolongement de Tomes
- Sécrétion d'une fine lame basale



49

Fin de la phase de sécrétion : améloblaste de transition. A la fin du stade de sécrétion, c'est à dire lorsque l'améloblaste a sécrété une épaisseur suffisante d'émail immature, 25% des améloblastes vont disparaître par apoptose. Les améloblastes restant raccourcissent, s'élargissent, ce qui permet de couvrir encore la surface d'émail malgré la perte d'un améloblaste sur quatre. Ces cellules vont perdre leur prolongement de Tomes et on assiste à une forte diminution de la quantité d'organites de synthèse. 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 mais 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 follicule dentaire via la couche papillaire. En effet, à ce stade, des ions calcium issus du follicule pénètrent dans la couche papillaire.

V - Améloblaste de maturation: stade de maturation



Améloblaste de maturation => stade de maturation de l'émail. Dans ce paragraphe nous allons voir des généralités sur la maturation de l'émail, la description histologique des améloblastes de maturation, la modulation, l'émail immature qui devient mature et des notions de pathologie. Notons qu'à ce stade, 25 % d'améloblastes supplémentaires vont disparaître par apoptose.

Généralités sur la phase de maturation de l'émail

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

Deux processus simultanés:

- 1° élimination des nanosphères d'amélogénine
- 2° arrivée massive d'ions calcium et phosphate

Améloblastes au stade de maturation

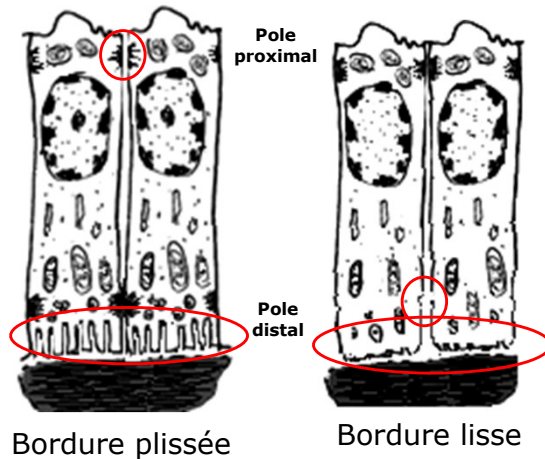
51

Le stade de maturation correspond à la phase de croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail. Pour ce faire, il faut que deux processus s'effectuent simultanément : 1° élimination des nanosphères d'amélogénine qui limitaient la croissance en largeur et en épaisseur des cristaux et 2° arrivée massive d'ions calcium et phosphate dans l'émail pour permettre cette croissance des cristaux. Ces deux événements se produisent grâce aux améloblastes au stade de maturation.

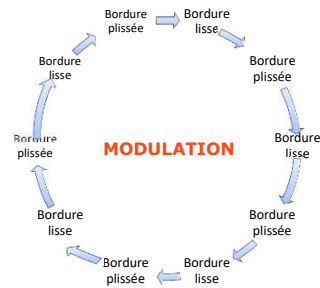
Aspects histologiques des améloblastes de maturation

DEUX ASPECTS CELLULAIRES

- Bordure plissée avec systèmes de jonction proximaux lâches
- Bordure lisse avec systèmes de jonction distaux lâches



Processus cyclique



Alternance 5 à 7 fois

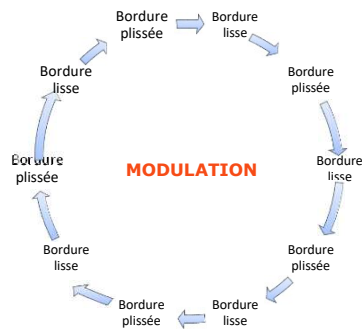
80% à l'état plissé

20% à l'état lisse

52

Les améloblastes réduisent encore de taille et le nombre de leurs organites de synthèse et s'élargissent. Ils vont présenter à leur pole distal deux aspects morphologiques différents: un aspect lisse ou un aspect plissé, et cet aspect est associé à des variations des systèmes de jonction proximaux et distaux. Il est à noter qu'il y a un couplage entre l'aspect du pole distal (lisse ou plissé) et les systèmes de jonctions entre les améloblastes. Lorsque la cellule présente un aspect plissé, elle n'a que les systèmes de jonction distaux serrés (étanches) et les systèmes de jonctions proximaux deviennent lâches (perméables). A l'inverse, lorsque la cellule présente un aspect lisse, elle n'a que les systèmes de jonction proximaux serrés (étanches) et les systèmes de jonction distaux deviennent lâches (perméables). Les améloblastes de maturation effectuent une modulation, c'est à dire qu'ils créent de façon cyclique une bordure plissée puis une bordure lisse à leur pole distal. Pendant la phase de maturation, chaque améloblaste passera d'un pole distal lisse à plissé 5 à 7 fois mais 80% de son temps sera à l'état plissé et donc seulement 20% de son temps sera à l'état lisse.

Le rôle de la modulation

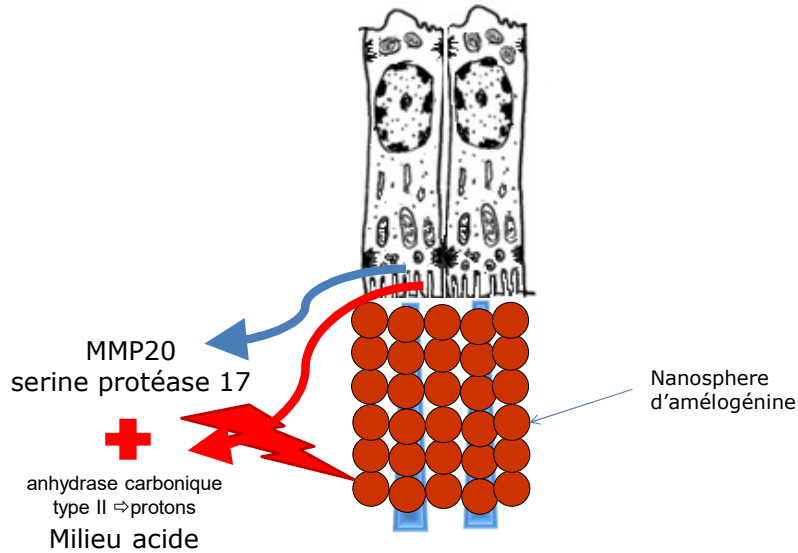


- Balance entre l'acidification et la neutralisation du pH de l'émail
- Elimination des fragments protéiques
- Transport du calcium pour permettre la croissance des cristaux

53

C'est cette alternance entre deux aspects cellulaires que l'on appelle la modulation. Le rôle de cette modulation est incertain mais elle semble être en relation avec 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.

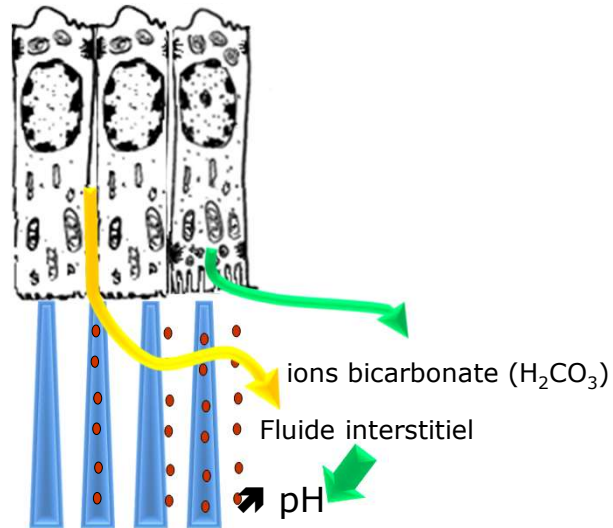
Balance entre acidification et neutralisation du pH de la matrice amélaire



54

1 Balance entre acidification et neutralisation du pH de la matrice amélaire et éliminations des fragments protéiques. Il paraît surprenant que pour que des cristaux puissent croître en épaisseur, il faille une acidification du milieu dans lequel ils baignent car il est bien connu que les cristaux se dissolvent dans un milieu acide. Mais la croissance des cristaux ne peut se faire que si les nanosphères d'amélogénine sont éliminées par la MMP20 produite en grande quantité pendant la phase de maturation. Hors, les conditions optimales de la MMP20 nécessitent un pH légèrement acide. Donc les améloblastes sécrètent de la MMP20, plus une autre enzyme, la sérine-protéase-17 (appelée aussi Kallikréine-4 ou sérine protéase de la matrice de l'émail 1) 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 provoquant l'acidification du milieu extracellulaire. La MMP20 peut alors être active et entraîner la fragmentation des nanosphères d'amélogénine. Que deviennent les fragments d'amélogénine? Ils sont soit réabsorbés activement par les améloblastes à bordure plissée qui présentent de nombreuses images d'endocytose,

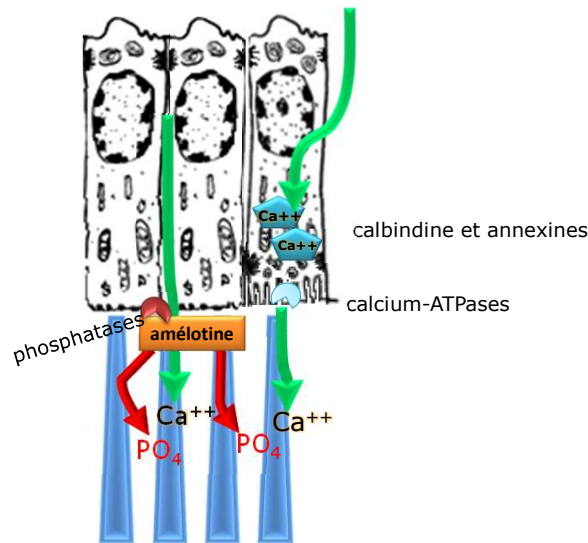
Balance entre acidification et neutralisation du pH de la matrice amélaire



55

soit les fragments amélogénines quittent l'émail et passent entre les cellules à bordure lisses pour être absorbées sur les cotés de ces améloblastes. La dégradation protéique est alors terminée par les améloblastes (à 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 dans lequel ils baignent sera neutralisé. La neutralisation du pH est aussi due aux améloblastes de maturation. En effet, lorsqu'ils ont leur pôle distal plissé, les améloblastes vont participer à la neutralisation du pH par la sécrétion d'ions bicarbonate (H_2CO_3). Les améloblastes à bordure lisse et donc à système de jonction distal ouvert, permettent aussi de neutraliser le pH de la matrice amélaire par le passage des fluides interstitiels vers l'émail, et donc le pH sera neutralisé et les cristaux vont pouvoir croître.

Transport du calcium vers l'émail et libération du phosphate pour permettre la croissance des cristaux



56

Transport du calcium vers l'émail et libération du phosphate pour permettre la croissance des cristaux. Pour permettre la croissance en épaisseur et en largeur des cristaux, il faut une arrivée massive d'ions calcium dans la matrice amélaire. D'où viennent les ions calcium ? Les ions calcium viennent des milieux interstitiels (circulation sanguine du follicule dentaire). Le Ca^{++} peut passer entre les cellules à bordure lisse car leurs systèmes de jonction distaux sont perméables. Mais les améloblastes à bordure plissée participent aussi activement au transport du calcium vers l'émail malgré leur système de jonction distaux imperméables. En effet, les améloblastes à bordure plissée possèdent des protéines qui fixent le calcium dans la cellule. Ces protéines sont la calbindine et les annexines. 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 des ions phosphate. Ces ions sont libérés à partir de phosphoprotéines, l'amélotine qui est une protéine phosphorylée synthétisée par les améloblastes spécifiquement au stade de maturation. Actuellement, on ne sait pas si l'amélotine est sécrétée par les améloblastes à bordure lisse ou à bordure plissée et on ne connaît pas son rôle exacte. Quoiqu'il en soit, les ions phosphates de cette protéine sont libérés grâce à la présence de phosphatases dans la matrice de l'émail. L'apport

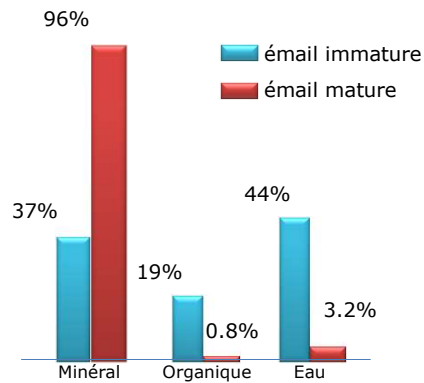
d'ions calcium et phosphate en quantité suffisante va permettre la croissance en largeur et en épaisseur des cristaux.

Processus de maturation

Email immature \Rightarrow Email mature

Epaisseur/largeur d'un cristal **avant maturation** : 3,1nm/25nm

Epaisseur/largeur d'un cristal **après maturation** : 29nm/65nm



57

Email immature \Rightarrow Email mature. La maturation permet donc la croissance des cristaux dont l'épaisseur passe de 3,1nm avant maturation à 29nm après maturation et dont la largeur passe de 25nm à 65nm. On obtient ainsi un émail mature n'ayant presque plus de protéines, ni d'eau (réabsorbée principalement par les améloblastes de maturation à bordure lisse). Cet émail est composé à 96% de cristaux et seulement 3,2% d'eau et 0,8% de matière organique.

Anomalies génétiques

Forme hypomature (taches blanches) de l'amélogenèse imparfaite

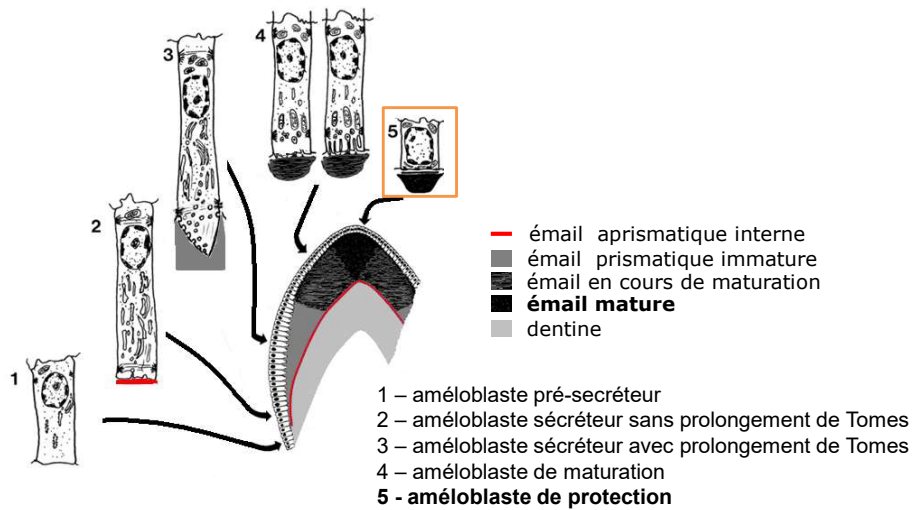
- Des mutations ponctuelles situées à proximité du site de coupure de l'amélogénine.
- Mutation du gène *MMP20* situé sur le chromosome 11
- Mutation du gène *KLK4* situé sur le chromosome 19



58

Notions de pathologie Les anomalies des gènes impliqués dans la maturation de l'émail provoquent les formes hypomatures de l'amélogenèse imparfaite. Plusieurs gènes peuvent être mutés. Des mutations ponctuelles situées à proximité du site de coupure de l'amélogénine par la MMP 20 empêchent la dégradation de cette protéine et provoquent, chez la souris, une amélogenèse imparfaite dont l'émail est moins minéralisé que celui des souris de type sauvage. Chez l'homme, le gène MMP-20 est situé sur le chromosome 11. Des mutations de ce gène provoquent des formes hypomatures pigmentées d'amélogenèse imparfaite, c'est à dire la formation d'émail dont l'épaisseur est normale mais qui présente des taches blanches (dites neigeuses) comme on peut le voir sur cette photo. Des anomalies similaires sont observées sur l'émail des dents des patients atteints de mutations du gène *KLK4* qui code pour la sérine-protéase-17, gène situé sur le chromosome 19.

VI - Améloblaste de protection ⇒ protection de l'émail

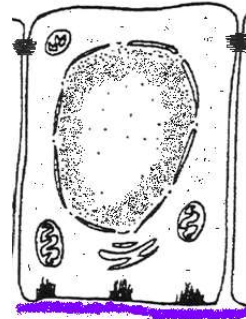


59

VI - Améloblaste de protection ⇒ protection de l'émail Description histologique d'un améloblaste de protection et mise en place de l'épithélium réduit de l'émail.

Description histologique d'un améloblaste de protection

- Diminution des organites cellulaires
- lame basale à la surface de l'émail
- Forme avec la couche papillaire l'épithélium réduit d'émail



ROLE : Isoler l'émail du follicule dentaire



60

Lorsque la maturation de l'émail est terminée, l'améloblaste se transforme en un 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 héli-desmosomes. Les améloblastes de protection se confondent alors avec la couche papillaire et forment ainsi l'épithélium réduit de l'émail. L'épithélium réduit de l'émail est donc un ensemble de cellules d'origine épithéliale 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.

VII-Conclusion et conséquences cliniques

L'améloblaste est une cellule exceptionnelle mais très sensible aux changements dans son environnement :

Excès de fluor : perturbation de la fonction de l'améloblaste émail altéré



61

VII-Conclusion et conséquences cliniques. L'améloblaste est une cellule exceptionnelle car c'est la seule cellule de l'organisme apte à former de l'émail, mais c'est une cellule très sensible aux changements de son environnement. Par exemple un excès de fluor pendant l'amélogénèse provoque des perturbations de la fonction des améloblastes qui forment alors un émail altéré comme nous pouvons le voir sur ces deux exemples cliniques de fluorose.