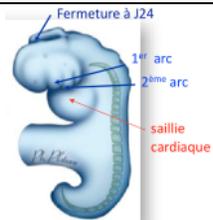


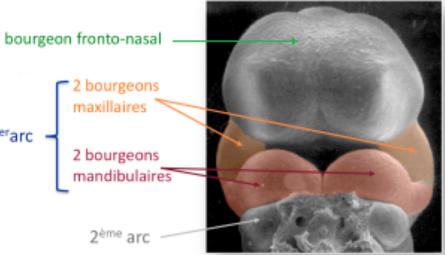
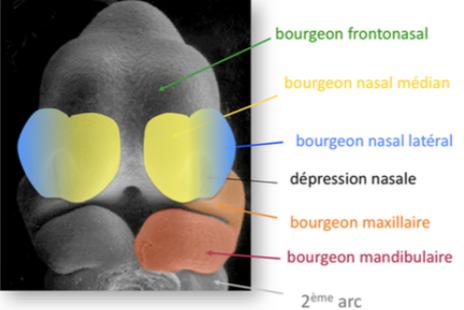
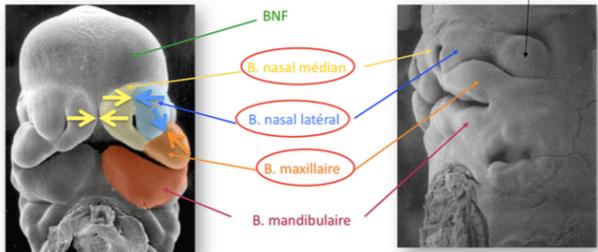
# FORMATION SQUELETTE CRANIOFACIAL (1)

**S4-10** : mise en place de la **cavité buccale** indissociable de la formation des **arcs** et de leur colonisation par les **CCNs céphaliques**.

**S4** : l'embryon mesure **2 mm** (début) et **5 mm** (fin).

Les régions **crâniale** et **cervicale** constituent la **moitié** de la longueur de l'embryon. Au début l'embryon est **rectiligne**.

<b>J20</b>		le <b>1<sup>er</sup> somite</b> apparaît, leur nombre sert à exprimer l'âge jusqu'à la fin de la <b>S4 (28 somites)</b> .	
<b>J24</b>	<b>2 arcs</b>	le <b>neuropore crânial</b> se ferme.	le <b>cœur</b> constitue une volumineuse saillie sous l'embryon.
			 <p>Fermeture à J24 1<sup>er</sup> arc 2<sup>ème</sup> arc saillie cardiaque</p>
<b>J26</b>	<b>3 arcs</b>	le <b>neuropore postérieur</b> se ferme.	ébauche du <b>membre supérieur</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- fossettes <b>auditives</b> (dépressions <b>otiques</b>),</li> <li>- <b>courbure céphalique</b> et <b>cervicale</b> au niveau de l'encéphale.</li> </ul>
<b>J28</b>	<b>4 arcs</b>		bg des <b>membres inférieurs</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- la <b>paroi ventrale</b> est pratiquement achevée.</li> <li>- placodes <b>optiques (cristallin)</b>.</li> </ul>

<p><b>S4-5</b></p>	<p>La <b>face</b> est mise en place au cours du <b>2<sup>ème</sup> mois</b> par le développement et la <b>fusion de 5 bgs</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>bg nasal (frontonasal)</b></li> <li>- <b>2 bgs maxillaires</b> et <b>2 bgs mandibulaires</b>.</li> </ul> <p>Le <b>1<sup>er</sup> arc</b> est scindé en bgs <b>maxillaires</b> et <b>mandibulaires</b>. ★</p>	
<p><b>S5</b></p>	<p><b>2</b> épaissements <b>ectoblastiques</b> ou <b>placodes olfactives/nasales</b> apparaissent sur les aspects <b>latéraux</b> du <b>bg frontonasal</b></p>	
<p><b>S6</b></p>	<p>L'<b>ectoblaste</b> au <b>centre</b> de chaque placode s'invagine pour former une <b>dépression nasale</b> ce qui divise le bord surélevé en <b>bg nasaux latéraux</b> et <b>médians</b>.</p> <p>Les processus <b>nasaux médians</b> se développent pour s'unir sur la <b>ligne médiane</b> → partie <b>médiane du nez</b></p>	
<p><b>S6-7-8</b></p>	<p>Les extrémités <b>latérales</b> des <b>bgs nasaux médians</b> rejoignent les <b>bgs nasaux latéraux</b>.</p> <p>Les <b>bgs nasaux latéraux</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → <b>ailes du nez</b></p>	<p>Semaines 6/7 - 7/8</p> 

S7

Les processus **nasaux médians** s'étendent vers le **bas** et les **côtés** puis fusionnent → **processus intermaxillaire**. ★

Les **bgs maxillaires** grandissent pour rencontrer le **processus intermaxillaire**.

La **dépression** entre le **bg nasal latéral/maxillaire** = **gouttière naso-lacrymale**★★ à l'origine du **conduit lacrymo-nasal** qui draine l'excès de larme de la conjonctive de l'œil vers la **cavité nasale**.

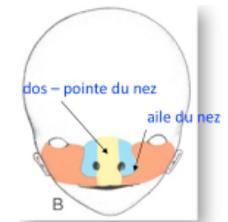
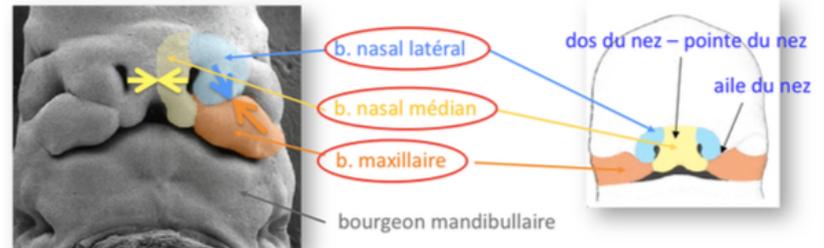
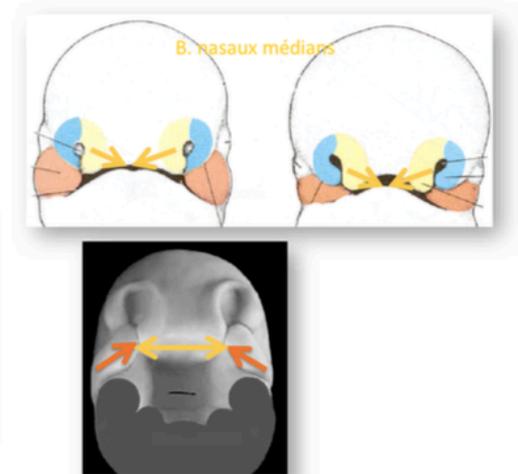
Les parties **latérales des bgs mandibulaires** fusionnent avec les **bgs maxillaires** → partie **inf de la joue** et limitent **l'ouverture de la bouche**★

S7-10

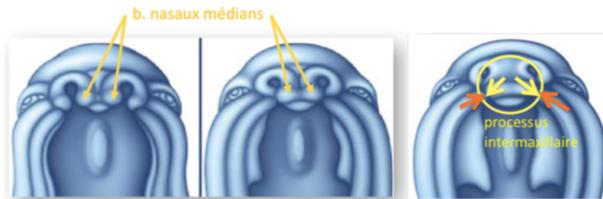
Les **bgs nasaux latéraux** fusionnent avec les **bgs maxillaires** → **ailes du nez**.★★

Les **bgs nasaux médians** s'unissent sur la **ligne médiane** → **dos**, partie **moyenne** et la **pointe du nez**.★

Semaines 6/7 - 7/8



Les <b>bgs nasaux médians</b> fusionnés	→ le processus <b>intermaxillaire</b> ↳ <b>palais I<sup>aire</sup></b> , <b>partie anté</b> de l'arcade dentaire <b>maxillaire</b> et le <b>philtrum</b> ( <b>partie moy</b> de la <b>lèvre sup</b> ).
La confluence <b>bg maxillaire/proc intermaxillaire</b>	→ <b>massif latéral de la face</b> ↳ partie <b>latérale</b> de la <b>lèvre sup</b> et la <b>joue</b> .★



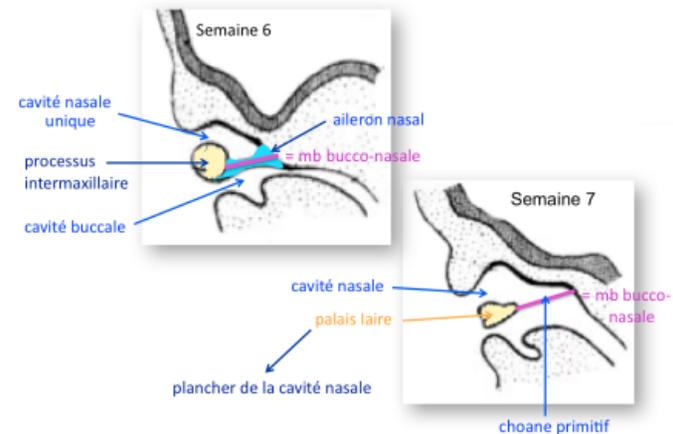
**BNF** → **bg nasaux médians** → **processus intermaxillaire** → **palais primaire + arcade dentaire Max. anté + philtrum** ★

## Formation des cavités nasales

**S5-6** : les **dépressions nasales** s'invaginent → **cavité nasale unique** séparée de la **cavité buccale** par une cloison épaisse : l'**aileron nasal** (**S6**)★.

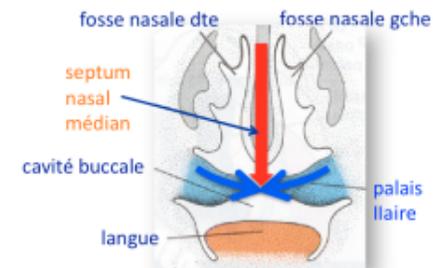
Cet **aileron** s'amincit et forme la **membrane bucco-nasale** qui **disparaît** pour donner le **choane primitif** (**S7**).

Le **plancher de la cavité nasale** est **limité** par le **palais I<sup>aire</sup>** issu du **bg intermaxillaire**.



Pendant que **se forme le palais II<sup>aire</sup>**, le **septum nasal médian**, séparant les fosses nasales droites et gauches s'allonge vers le **bas** pour **fusionner** avec la face supérieure du **palais I<sup>aire</sup>** et puis **II<sup>aire</sup>**.

**Bg fronto-nasal + bgs nasaux médians** → **septum nasal médian** ★★



## Formation et ouverture de la cavité buccale

Lors de la formation du **mésoderme (S3)**, il persiste **2 zones circulaires** d'accolement de l'**ectoderme** et de l'**endoderme** :

- mb **pharyngienne** ou **bucco-pharyngée** (coté céphalique)
- mb **cloacale** (coté caudal).

Ces membranes deviendront les **2 extrémités** de l'**intestin primitif**.

La mb **pharyngienne** se **rompt** au **J24** et fait communiquer la **cavité buccale primitive** avec la **partie ant de l'intestin primitif**.

**Fin du 1<sup>er</sup> mois** : l'ébauche de la face est centrée par le **stomodeum** (cavité buccale primitive) limitée par :

<b>en haut</b>	l'extrémité du <b>bg fronto-nasal</b> qui renferme l'extrémité anté du tube neural et forme le <b>plafond du stomodeum</b> . Plus tard, la cavité buccale sera limitée dans sa <b>partie sup</b> par le <b>palais</b>
<b>latéralement</b>	les <b>bgs maxillaires</b>
<b>en bas</b>	les <b>bgs mandibulaires</b> qui ont fusionné dès la <b>S4</b> et qui forment le <b>plancher du stomodeum</b> . A l'endroit où ils se rejoignent se trouve sur leur <b>partie inf</b> une <b>fissure médiane ventrale</b> qui disparaîtra durant la <b>S5</b> → <b>lèvre inf</b>

Les **bgs mandibulaires** sont séparés des **bgs maxillaires** par les **sillons intermaxillaires**.

Début du **2<sup>ème</sup> mois** : la **cavité buccale** a l'aspect d'une **fente élargie**.

**2<sup>ème</sup> mois** : les portions **latérales** des **bgs maxillaires** et **mandibulaires** fusionnent pour former les **joues** qui **délimitent définitivement la cavité buccale**.

## Formation du palais

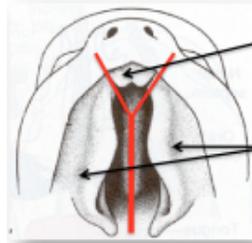
Le palais se compose de **2 parties** :

<b>palais I<sup>aire</sup></b>	en avant du <u>foramen incisif</u> contenant les <b>4 incisives maxillaires</b>
<b>palais II<sup>aire</sup></b>	<b>dur (2/3)</b> parcouru de <b>reliefs</b> , les <b>rugae</b> .
	<b>mou (1/3)</b> ( <b>voile du palais</b> ) dans la partie post, sur son bord se trouve la <b>luette</b> qui repose sur la <b>langue</b> quand le <b>palais</b> est <b>relâché</b> .

Le **palais** résulte de la confluence dans une **suture** en forme de Y de **3 bourgeons** (bg prémaxillaire + 2 bg palatins)★ :

<b>bg frontonasal</b> ↳ <b>bg nasaux médians</b> ↳ <b>proc intermaxillaire</b>	→ <b>1 bg prémaxillaire</b> ( <b>palais I<sup>aire</sup></b> )★
émanations des <b>bgs maxillaires</b> ( <b>1<sup>er</sup> arc pharyngé</b> )	→ <b>2 bgs palatins</b>

Ce processus morphogénétique aboutit au **cloisonnement** du **stomodeum** (cavité buccale primitive) → **cavité buccale définitive** et **fosses nasales**.



- b. prémaxillaire = palais I<sup>aire</sup>  
 <- BNF via b. nasaux médians + processus intermaxillaire
- b. palatins  
 <- via b. maxillaires issus du 1<sup>er</sup> arc pharyngé

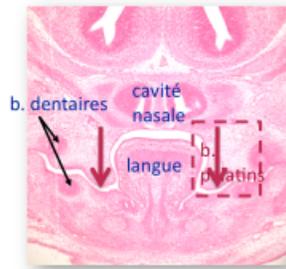
La **fusion** de ces bourgeons implique une **suture locale** de leurs épithélia suivie de la **dispersion** de cette barrière épithéliale aboutissant à la continuité du mésenchyme.

Les **anomalies congénitales** les plus fréquentes sont les **fentes palatines** et/ou **labiales**. Elles peuvent être **diagnostiquées in utéro** ou à la **naissance**. Une **fente sous muqueuse** est **plus difficile** à mettre en évidence.

### Développement du palais II<sup>aire</sup>

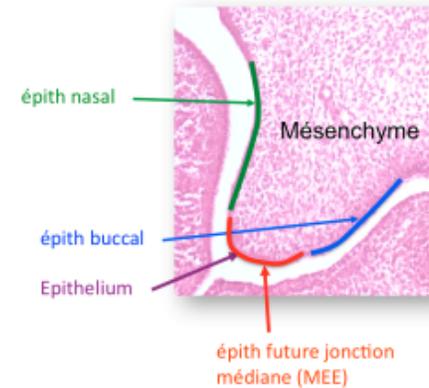
Les **bgs maxillaires** → **bgs palatins** qui se développent **verticalement** et **parallèlement** aux **faces latérales de la langue**.

Coupe frontale de la tête d'un embryon de souris à J E13

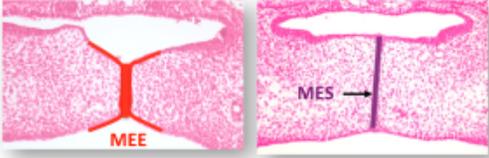


Les **bgs palatins** sont composés d'un corps de **mésenchyme** recouvert d'un **épithélium** qui peut être divisé en épithélium :

- **nasal**
- de la **future jonction médiane** (l'extrémité du bg, **MEE** = medial edge epithelium, en anglais)
- **buccal**



La **formation** du **palais** est très **rapide** chez la **souris** (environ **4 jours**) et **s'étale** sur les **S6-12** chez l'**homme**. Elle est décrite en différents stades :

<p>① <b>élévation</b> et <b>juxtaposition</b></p>	<p>les <b>bgs palatins</b> d'abord <u>verticaux</u> à la langue se <b>développent</b>, <b>s'élèvent</b>, <b>changent d'orientation</b> en devenant <u>horizontaux</u> et viennent au <b>contact</b> sur la ligne médiane.</p> 
<p>② <b>adhésion</b></p>	<p>les 2 <b>épithélia</b> de recouvrement des <b>bgs palatins (MEE)</b> <b>adhèrent</b>, <b>s'intriquent</b> et forment l'<b>épithélium médian de jonction (MES = medial epithelial seam)</b>.</p> 
<p>③ <b>dispersion</b> / <b>fusion</b></p>	<p>pour assurer la fusion et la continuité des mésenchymes, les cellules épithéliales doivent se <b>dispenser</b> et <b>disparaître</b></p> 

La **dispersion** du **MES** pourrait être expliquée par **4 mécanismes** :

- la **rétraction/contraction** du feuillet épithélial
- la **migration** des **cellules épithéliales** en **direction nasale** ou **orale**
- l'**apoptose**
- la **TEM**.

Il semble que les **4 mécanismes** sont **actifs**.

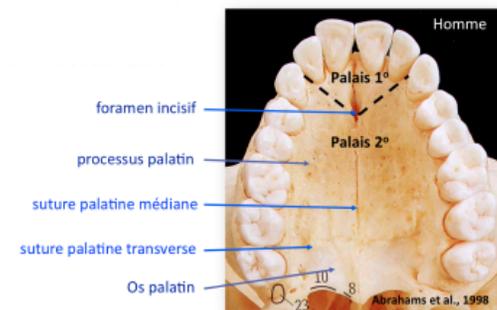
Des **zones limitées d'apoptose** apparaissent au sein de la suture épithéliale la divisant en **îlots individualisés** qui **disparaîtront** par **TEM**.

Le **TGF-β3** est **indispensable** à la **dispersion** du **MES**, son expression est trouvée dans le MES **avant** et **pendant** la fusion.

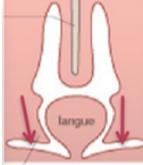
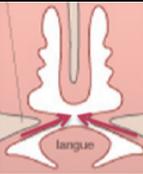
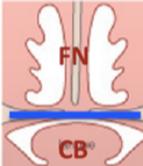
Après la fusion on observe les **différenciations** cellulaires **épithéliales** (épithélium **oral**, **nasal**) et **mésenchymateuse** (formation **osseuse** ++).

La **suture palatine transverse** sépare le **processus palatin** du **maxillaire** et l'**os palatin**.

La **suture palatine médiane** sépare les **processus palatins**.



## Chronologie du développement du palais

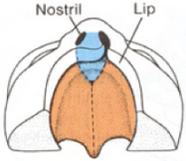
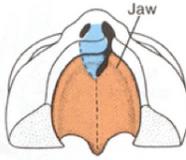
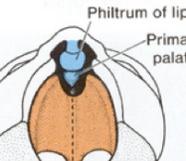
<b>S6-7</b>	le proc. <b>intermaxillaire</b> (proc. <b>nasaux médiaux</b> ) → <b>palais I<sup>aire</sup></b>	
<b>S8-9</b>	les parois <b>médiales</b> des proc. <b>maxillaires</b> → <b>processus palatins verticaux</b> <b>parallèles</b> aux faces <b>latérales</b> de la <b>langue</b> .	
<b>S9</b>	<p>- <b>élévation</b> et <b>fusion</b> sur la ligne médian, constitution du <b>palais II<sup>aire</sup></b>  <b>Fusion</b> du palais I<sup>aire</sup> et II<sup>aire</sup> et <b>séparation</b> des <b>fosses nasales</b> de la <b>cavité buccale</b>.</p> <p>Il faut <b>10 jours</b> pour achever la fusion des <b>bgs palatins</b>.</p> <p>- <b>dispersion</b> de l'<b>épithélium de jonction (MES)</b> est souvent <b>incomplète</b> → <b>restes épithéliaux (perles d'Epstein)</b> sur la ligne médiane du palais.</p> <p>Cette fusion induit la formation d'une structure équivalente à une <b>suture</b> qui restera <b>active</b> jusqu'à l'<b>âge adulte</b>.</p>	
<b>S12</b>	<b>fin de la fusion</b> du palais	

## Anomalies du développement du palais

Les **fentes palatines (FP)** et/ou **labiales (FL)** sont les anomalies congénitales les plus **fréquentes (1/1000 naissances)**.

L'**origine embryologique** de la **FP diffère** de celle de la **FL** mais elles **peuvent coexister**.

Les <b>FP isolées</b> , sans <b>FL</b>	<b>25-30%</b> des fentes ( <b>1/3300</b> à <b>1/10000</b> naissances)  on retrouve <b>20%</b> de formes <b>héréditaires</b> .
Les <b>FP avec une FL</b>	<b>45%</b> des fentes ( <b>1/2000</b> à <b>1/5000</b> naissances).
Les <b>FLP isolées, non syndromiques</b>	<b>70%</b> des FLP

<b>Fente labiale uni/bilatérale</b>	<p>Que la lèvre sup, c'est une altération de la fusion du <b>bg maxillaire</b> avec le <b>bg nasal médian (proc. intermaxillaire)</b>.★</p>	 <p style="text-align: center;">fente labiale</p>
<b>Fente labio-alvéolaire (jusqu'au canal palatin anté)</b> ★	<p>Aussi sur l'arcade dentaire par manque de fusion entre <b>palais I<sup>aire</sup></b> et <b>II<sup>aire</sup></b></p>	 <p style="text-align: center;">fente labio-alvéolaire</p>  <p style="text-align: center;">double fente labio-alvéolaire</p>
<b>Fente palatine</b>	<p>absence de fusion des <b>proc. palatins</b>, elle met en <b>communication</b> la cavité <b>buccale</b> avec une seule/les deux fosses <b>nasales</b>★</p>	 <p style="text-align: center;">fente palatine</p>
<b>Fente labio-alvéolo-palatine</b>	<p>association des malformations précédentes.</p>	 <p style="text-align: center;">fente labio-palatine</p>

## Etiologie des fentes palatines

### GENETIQUE

L'hérédité des fentes est **polygénique, multifactorielle** :

#### ◇ **syndromique** :

30% des **FL** ou **FLP** font partie de **300 syndromes malformatifs** à **hérédité mendélienne (1 gène/syndrome)**★, la fente est une anomalie parmi d'autres :

- **OFD1** : **syndrome oro-facial-digital type I**
- **TBX22** : **FP** liée à l'**X** (+ **ankyloglossie**)
- **FGFR2** : **syndrome d'Apert** (**cranosynostoses, syndactylie mains/pieds**)
- **IRF6** : **syndrome Van der Woude** (+/- **fissures des lèvres, agénésies dentaires**).

#### ◇ **non-syndromique** :

Mutations **TGF-β3** → **FP** **uniquement**, sans association avec d'autres signes cliniques.

### ENVIRONNEMENT

◇ **FL** ou **FLP** non syndromiques : les causes sont **complexes** et **mal connues**, **multifactorielles** impliquants :

- facteurs **génétiques** (**TGF-α**, **TGF-β3**, **RAR-α**)
- facteurs **toxiques**
- facteurs **environnementaux** pouvant moduler la susceptibilité génétique :
  - exposition à des produits **tératogènes** au **1<sup>er</sup> trimestre de grossesse** (dioxine (pesticide), phénytoïne, tabac, alcool).
  - **nutrition** (vitamine A (excès/déficience), acide folique, cholestérol).
  - **infection**.