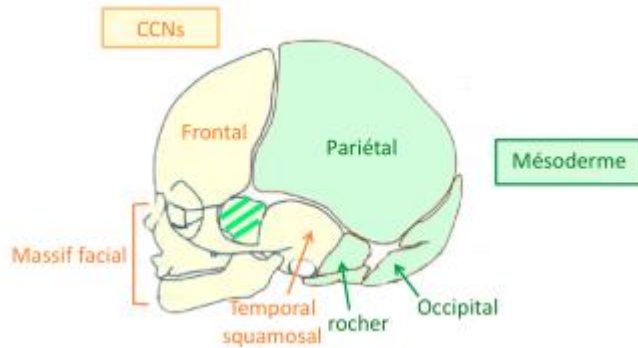


FORMATION SQUELETTE CRANIOFACIAL-2

CCNs → totalité du squelette facial, os **frontal** et os **temporal squamosal**.

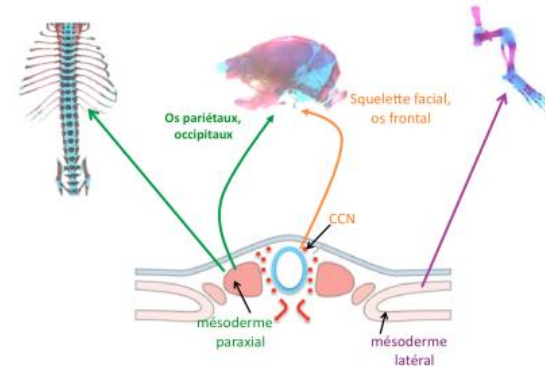
Mésoderme → os **pariétal**, **occipital** et le **rocher** (partie pétreuse du temporal).

CCNs + mésoderme (mixte) → **sphénoïde**.

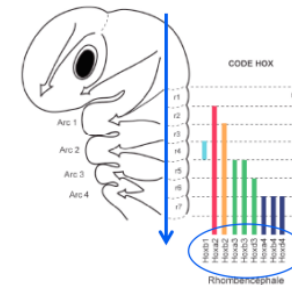


Mésoderme paraxial → os **pariétaux**, **occipitaux** et **squelette axial** (colonne vertébrale et côtes).

Mésoderme latéral → **squelette appendiculaire** (membres).



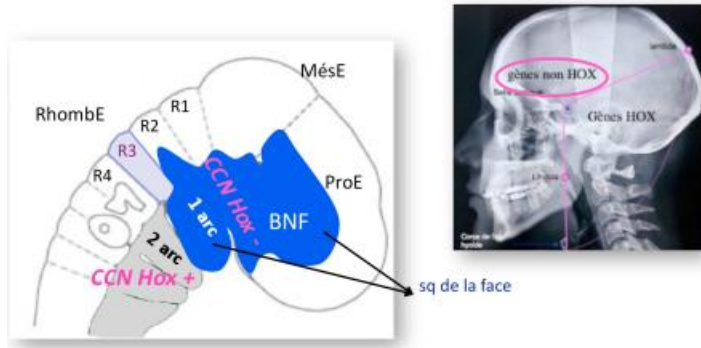
Les **gènes Hox** permettent un **contrôle génétique** de la **squelettogenèse cranio-faciale**. Ils sont regroupés selon l'**axe rostro-caudal** de l'embryon.



Les **CCNs** de :

- **R1,2** → pas de gène Hox (**Hox -**, **paraHox**, **divergent**)
- **2^{ème} arc** → gène **Hox** (++)
- **R3,5** → **apoptose**.

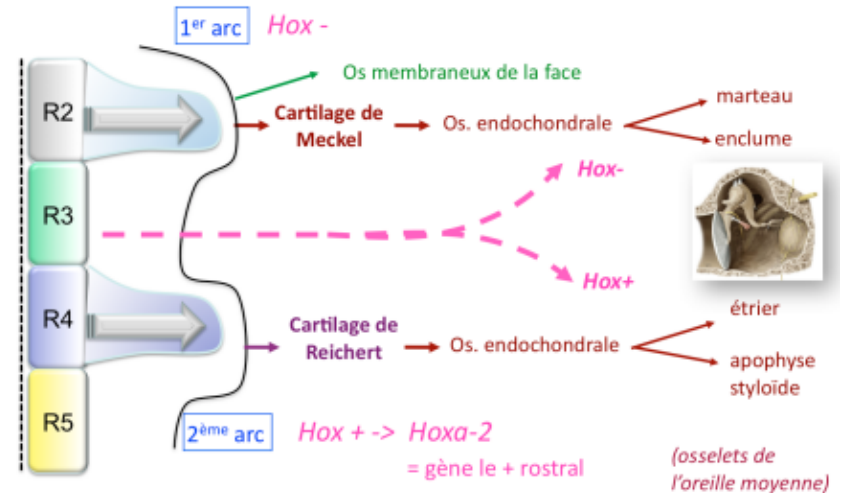
Les **CCNs** du **proE moyen** jusqu'au **R2** inclus où les **CCNs** n'expriment pas de gènes **Hox** → **ectomésenchyme** du **bg naso-frontal** et le **1^{er} arc** → **squelette facial**.



La **limite** entre l'expression des gènes **hox +** et **hox -** se situe entre le **1^{er}** et **2^{ème} arc** (exprimant le gène **hox** le plus **rostral** = **Hoxa 2**).

1^{er} arc → **os membraneux faciaux**, **cartilage de Meckel** (**malleus** et **incus** par ossification **endochondrale**).

2^{ème} arc → **cartilage de Reichert** (**stapes** et **apophyse styloïde** par ossification **endochondrale**).



ProE post + mésE ant → **BNF**.

MésE post + R1,2 → **1^{er} arc**.

R3 → **apoptose**.

Gènes divergents ou **Hox -** → **spécification** du **BNF** et du **1^{er} arc**.

Le crâne embryonnaire est constitué de **2 parties** :

- **neurocrâne** : **protège le cerveau**
- **viscérocrâne** (**squelette facial**).

Le **neurocrâne** :

- **membraneux (desmocrâne)** → **voûte crânienne** (origine : **mixte**)
- **cartilagineux (chondrocrâne)** → **base du crâne** (origine : **mésoderme**).

Le **viscérocrâne** → **squelette facial** (mâchoires, fosses nasales et oreille moyenne) (origine : **CCNs**).

Neurocrâne membraneux = desmocrâne

-> voûte crânienne

<- origine mixte : mésodermique et CCNs

Neurocrâne cartilagineux = chondrocrâne

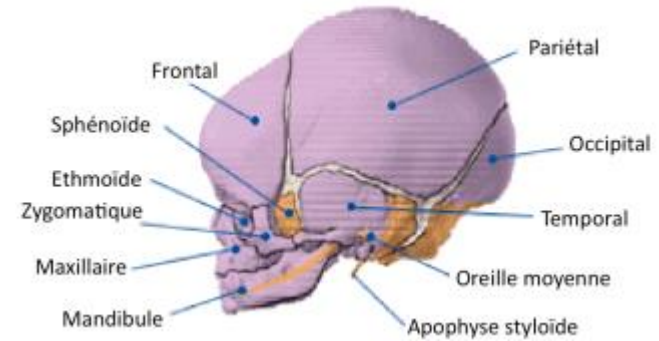
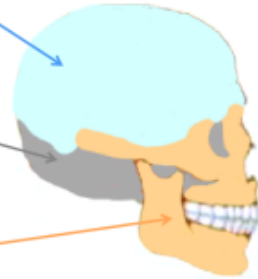
-> base du crâne

<- origine : mésodermique

Viscérocrâne

-> sq facial : mâchoires, FN, oreille moyenne

<- origine : CCNs céphaliques



L'**ossification craniofaciale** est divisée en plusieurs étapes :

① **ossification primaire** :

- à partir d'un tissu **mésenchymateux** (ossification **membraneuse**)
- à partir de **cartilage** (ossification **endochondrale**).

② **ossification secondaire** par extension à partir d'un os déjà constitué (**os primaire**).

③ **ossification tertiaire** = **remodelage** osseux chez l'adulte.

Ces mécanismes sont sous la dépendance de **facteurs de régulation systémiques et locaux**.

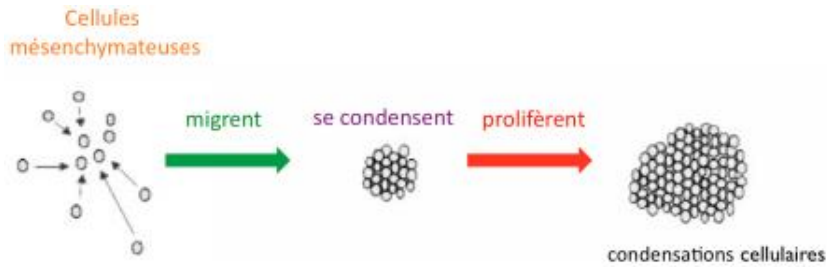
Modes d'ossification du squelette crânio-facial :

- **voûte** : ossi. **membraneuse**
- **base** : ossi. **endochondrale**
- **face** : ossi. **mixte**.

L'**ossification primaire** débute durant la **vie embryonnaire** à des moments variables suivant les pièces osseuses et en présence de contraintes mécaniques faibles. Les ostéoblastes produisent du tissu **+/- fibreux** et **peu orienté**, dont l'existence est **temporaire**. Le tissu primaire se forme par ossification **membraneuse** ou **endochondrale**.

La mise en place du squelette crânio-facial se fait en 2 phases :

① **Morphogenèse** : les cellules mésenchymateuses **migrent** → se **condensent** → **prolifèrent**.



② **Histodifférenciation** : **différenciation** de cellules spécialisées à l'origine du squelette. A partir du stade de **condensation**, les cellules mésenchymateuses s'engagent vers **2 lignées** :

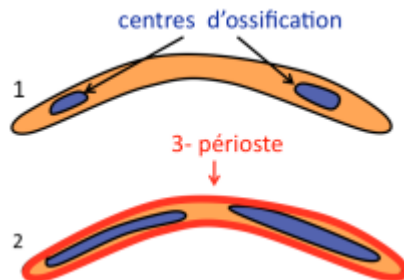
- **chondrocytaire** (gènes : **Sox 5, 6** et **9**)
- **ostéoblastique** (gènes : **Runx2** et **Osterix**).

Développement et **ossification** de la **voûte crânienne** (ossi. **membraneuse**) :

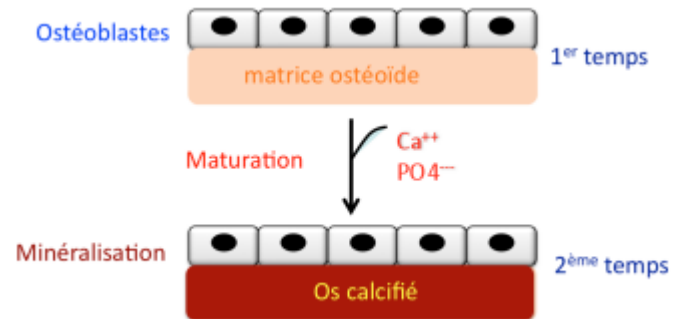
Au sein du mésenchyme embryonnaire se forme un modèle conjonctif riche en **collagènes irréguliers**.

Des **centres d'ossification** apparaissent :

- ① **pénétration** de **vaisseaux** dans le modèle conjonctif
- ② **croissance** des **centres d'ossification** dans le mésenchyme
- ③ le tissu **conjonctif fibreux périphérique** se transforme en **périoste**.

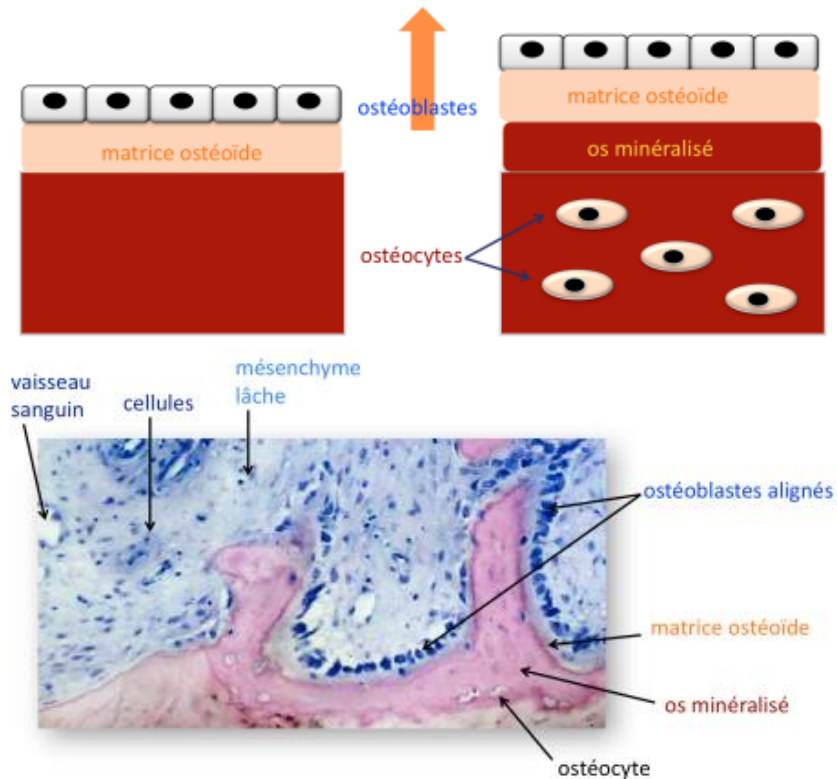


L'**ossification membraneuse** est une ossification **directe** où les cellules mésenchymateuses se différencient en **ostéoblastes**. Les ostéoblastes synthétisent dans un premier temps une **matrice extracellulaire non minéralisée (matrice ostéoïde)**. Après **maturation** et **enrichissement** en ions **calcium** et **phosphates**, la **matrice ostéoïde** devient de la **matrice osseuse minéralisée** ou **calcifiée**.



Les **ostéoblastes** alignés en **palissade** vont reculer et déposer une **2ème couche** de **matrice ostéoïde** qui secondairement se **minéralisera**.

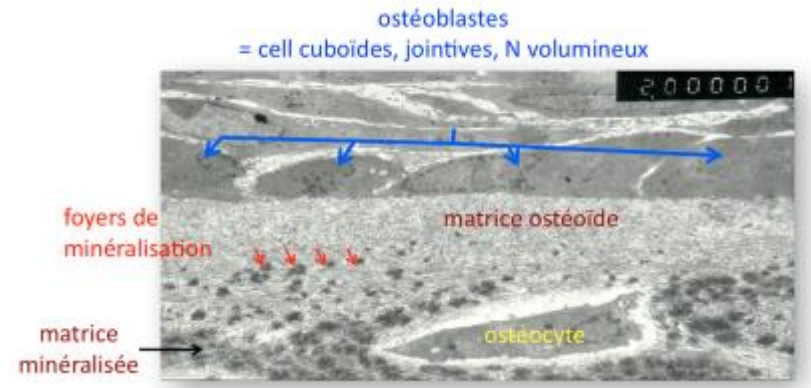
Cette **ossification primaire** est **rapide** et de nombreux **ostéoblastes** sont **emmurés** dans la matrice et deviennent des **ostéocytes**.



Au **MET**, les **ostéoblastes** apparaissent **cuboïdes**, **jointives** et ont un **noyau volumineux**.

La **matrice ostéoïde** est composée de nombreuses fibres de **collagène**.

En **profondeur**, les foyers de minéralisation confluent pour former la matrice osseuse minéralisée.



Régulation de la différenciation **ostéoblastique** :

Les grandes étapes de l'**ostéogénèse** sont caractérisées par l'**engagement**, la **prolifération** et la **différenciation** des cellules mésenchymateuses → **α ostéoprogénitrice** → **pré-ostéoblaste** → **ostéoblaste** chargé de la **synthèse**, la **sécrétion** et la **minéralisation** de la matrice osseuse.

La **différenciation** des **ostéoblastes** nécessite des **facteurs de transcription** :

Dlx2, 5, le **co-activateur transcriptionnel Wnt** et la **β-caténine** → **stimulation**.

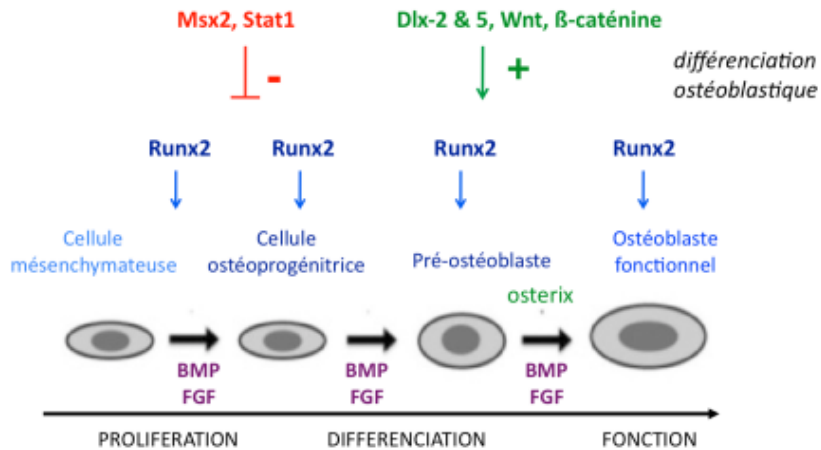
Msx2 et **Stat-1** → **inhibition**.

Ils contrôlent en amont l'activité du **gène maître** de la différenciation ostéoblastique (**Runx2**).

Ostérix est indispensable au passage du **pré-ostéoblaste** → **ostéoblaste fonctionnel**.

Cette différenciation est aussi sous le contrôle de **facteurs systémiques** et **locaux**.

Les facteurs de croissance de la famille des **Bone Morphogenetic Proteins (BMP)** et **Fibroblast Growth Factors (FGF)** jouent un rôle majeur.



Runx2, le gène **maître** de la **différenciation ostéoblastique**, se fixe sur l'ADN des gènes via une séquence consensus située sur les promoteurs de ces gènes.

Runx2 régule les gènes impliqués dans l'engagement cellulaire vers la voie ostéoblastique comme le **Rc1** au **TGF-β**, le **colla I** et la **phosphatase alcaline**.

Runx2 régule aussi des gènes lors de la **minéralisation** osseuse : **ostéopontine**, **BSP** (sialoprotéine osseuse) et **ostéocalcine**.

Runx2 est **faiblement exprimé** par les **ostéoblastes matures**.

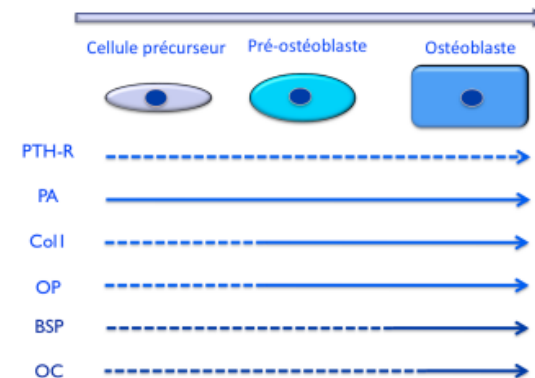
La **différenciation progressive ostéoblastique** du **précurseur** au **préostéoblaste** et à l'**ostéoblaste différencié** est caractérisée par l'expression de gènes ostéoblastiques :

- **précoces** : **PTH-R**, **phosphatase alcaline**, **colla I**, **ostéopontine**
- **tardifs** : **sialoprotéine osseuse**, **ostéocalcine**.

L'activation de ces gènes de structure va permettre la **synthèse** et la **sécrétion** des protéines de la matrice osseuse et sa **minéralisation**.

Les traits pointillés = expression modérée.

Les traits pleins = expression importante.



Il existe aussi des **facteurs systémiques** régulant la **formation osseuse** : **PTH**, **hormones sexuelles** (œstrogènes), **glucocorticoïdes**, **hormones de croissance** et **vitamine D**.

Les **centres d'ossification** correspondant aux futurs os du crâne vont **croître, se rapprocher**, mais ne vont **pas fusionner** → **sutures** crâniennes.

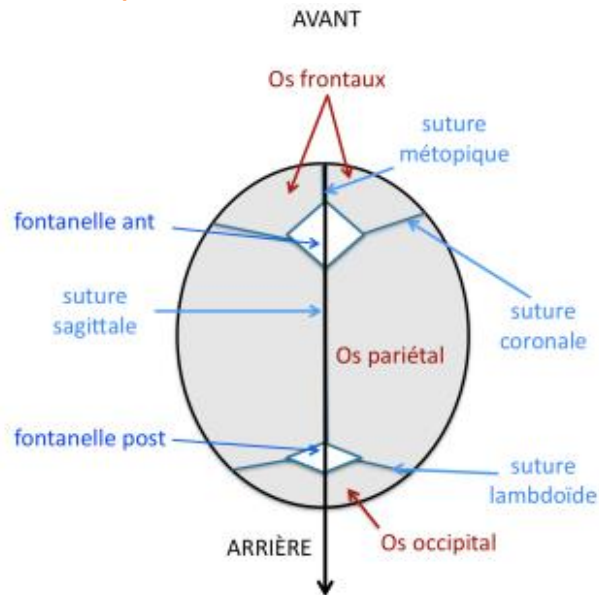
A la **naissance**, il persiste un **tissu conjonctif** entre les différentes plaques osseuses qui constituent les **sutures**, qui convergent pour former des espaces **triangulaires**, les **fontanelles**.

La fontanelle **antérieure** = **bregma**.

La fontanelle **postérieure** = **lambda**.

La **suture métopique** sépare antérieurement les **os frontaux** qui sont séparés des **os pariétaux** par la **suture coronale**.

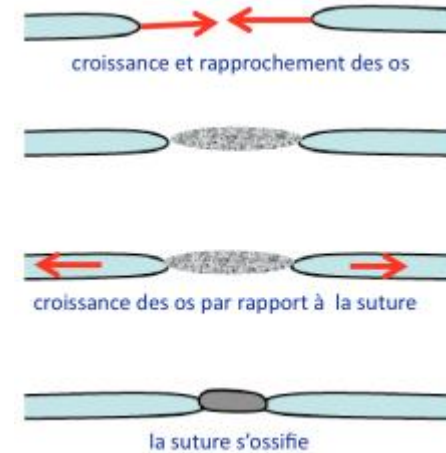
La **suture sagittale** détermine l'**axe antéro-postérieur** de la voûte crânienne, alors que la **suture lambdoïde** sépare postérieurement les **os pariétaux** et **occipitaux**.



Différentes étapes de la **morphogenèse suturale** :

- ① **croissance** et **rapprochement** des os (**morphogenèse**)
- ② établissement de la **suture**
- ③ **croissance centrifuge** des os par rapport à la **suture**

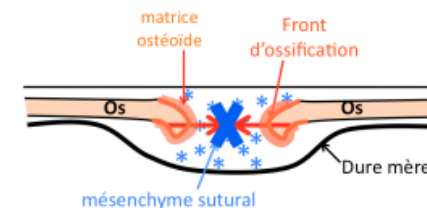
④ **contact** et **ossification** de la suture.



Les **sutures** de la **voûte** crânienne sont **membraneuses** = **synfibroses**. Elles jouent un rôle physiologique important dans la croissance harmonieuse du crâne et du cerveau.

Elles sont formées d'un **mésenchyme sutural** qui empêche la fusion des os du crâne pendant la croissance.

Les limites osseuses des sutures comportent un **front d'ossification** qui assure la **croissance** des **os plats** de la voûte crânienne par **déposition** de **matrice ostéoïde** aux **bords** de la suture.



Des **voies de signalisation** contrôlent la **croissance** de la voûte et la morphogenèse des sutures.

Des signaux émis par la **dure mère**, **membrane fibreuse** qui protège le **cerveau** et **adhère à l'os**, vont réguler la **croissance** des **os** et assurer le **maintien** des **sutures**.

Signaux **ostéogéniques** : **TGF-β**, **BMP**, **FGF**, **FGFR**.

Signaux **inhibiteurs** : **Msx-2**, **Twist** qui maintiennent le mésenchyme sutural et empêchent sa minéralisation.

Des **forces biomécaniques** dues à la **croissance du cerveau** contribuent à la **croissance des os** de la voûte en augmentant l'**activité ostéogénique** aux **fronts d'ossification**.

Le **facteur de transcription Twist** (inhibiteur) et le **récepteur aux FGF** (activateur) sont deux acteurs de la croissance suturale.

Une perturbation des facteurs peut entraîner une fermeture des sutures tardive/prématurée responsable de **craniosténoses**.

Le syndrome de **Saethre-Chotzen** : **perte** de fonction de **Twist**.



Le syndrome d'**Apert** : **gain** de fonction du **FGFR**.



Quelques craniosténoses :

- **scaphocéphalie** : fusion prématurée de la **suture sagittale**.



- **trigonocephalie** : fusion de la **suture métopique**.



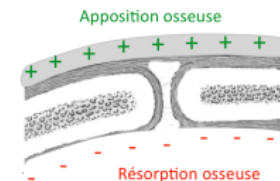
- **plagiocéphalie** : fusion **unilatérale** de la **suture coronale**.



Les **craniosténoses** (1/2000 naissances) peuvent perturber la croissance du crâne/cerveau entraînant des séquelles **visuelles** et **mentales**.

Parallèlement à la **croissance crânienne suturale**, on observe également une **croissance appositionnelle** où les **ostéoblastes** situés **sous le périoste** sécrètent une matrice osseuse sur la surface **externe** de l'os tandis que les **ostéoclastes** situés dans la partie **endocrânienne** résorbent l'os.

Ceci explique la **décourbure progressive** des pièces osseuses indispensables au changement du périmètre crânien.

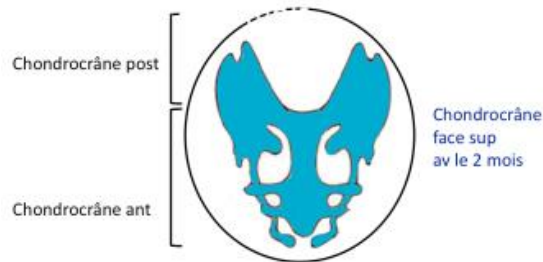


De façon concomitante au **développement** de la **voûte** crânienne, la **base** du crâne et les **os** de la **face** vont se développer.

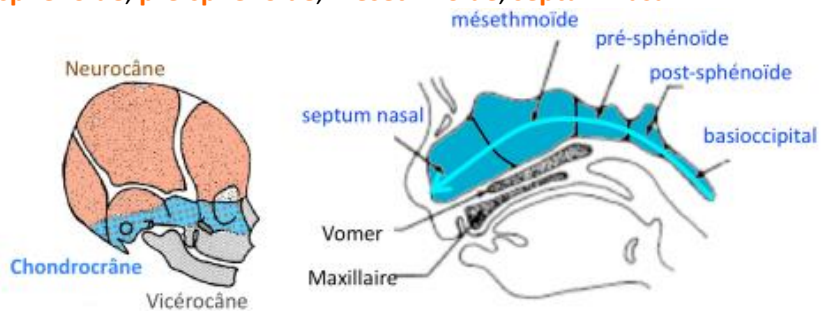
A la **4^{ème} semaine**, le mésenchyme issu du **mésoderme paraxial** se condense entre le **cerveau** en développement et l'**ectoderme**.

Le **neurocrâne cartilagineux** ou **chondrocrâne** consiste initialement en une série de **points de cartilages** qui vont **fusionner**, puis par ossification **endochondrale**, former la **base** du crâne.

On distingue le **chondrocrâne postérieur** et l'**antérieur**.



Le **chondrocrâne** est formé de pièces cartilagineuses correspondant aux futurs os de la **base** du crâne et **certain**s os de la **face** qui sont respectivement de l'arrière vers l'avant : **basioccipital**, **post-sphénoïde**, **pré-sphénoïde**, **méséthmoïde**, **septum nasal**.



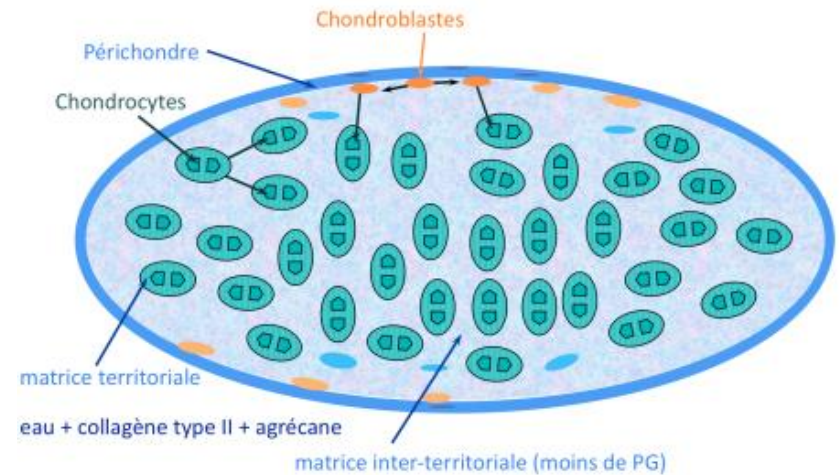
Croissance du cartilage : une ébauche cartilagineuse est constituée d'un **cartilage hyalin** entouré d'une **membrane**, le **périchondre**.

Il s'agit d'un tissu **mésenchymateux**, richement **vascularisé**, constitué de fibres de **colla I** et de cellules **chondroprogénitrices**, les **chondroblastes**.

La croissance se fait selon **2 mécanismes** :

- croissance **appositionnelle** par **division** des **chondroblastes** du **périchondre** et **différenciation** en **chondrocytes**
- croissance **interstitielle** par **division** des **chondrocytes** à l'intérieur du cartilage, suivie de la **sécrétion** de la **matrice cartilagineuse** essentiellement constituée d'**eau**, **colla II** et **agrécan** (**protéoglycane spécifique du cartilage**).

Elle s'organise en **matrice territoriale** autour des chondrocytes et matrice **inter-territoriale** beaucoup **moins** riche en **protéoglycanes**.



Ossification endochondrale

① La **chondrogenèse** est l'ensemble des processus qui aboutissent à la formation du tissu cartilagineux :

- **engagement** des cellules mésenchymateuses vers la lignée chondrocytaire (**1^{ère} phase**).

Les cellules chondroprogénitrices expriment le **colla I** (non spécifique des chondrocytes) et le **colla IIA** (gène α (II)).

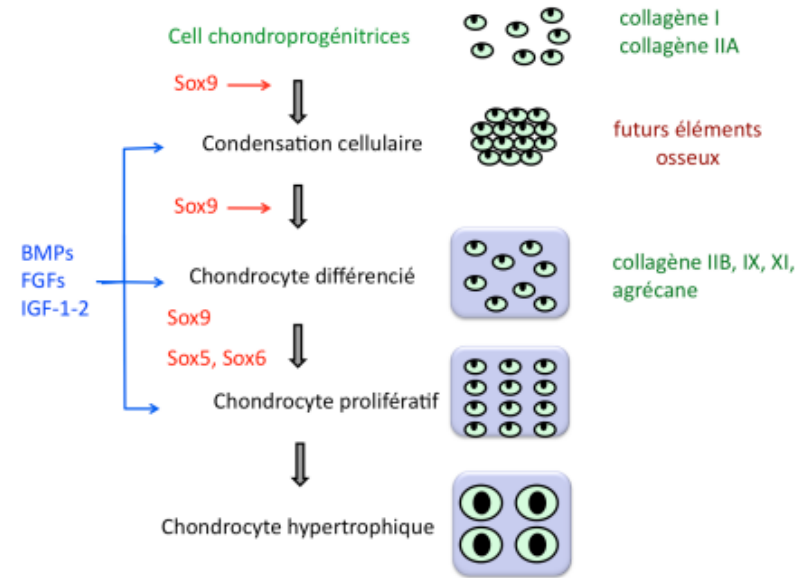
- **condensations** cellulaires préfigurant les futurs éléments osseux.

A ce stade, les cellules sont extrêmement **jointives** par des **jonctions communicantes**, **N-CAM** et **N-cadhérines**.

② La **différenciation** chondrocytaire se caractérise par l'expression de **protéines matricielles spécifiques** du cartilage : **colla IIB, IX, XI** et l'**agrécan** (protéoglycane de haut poids moléculaire).

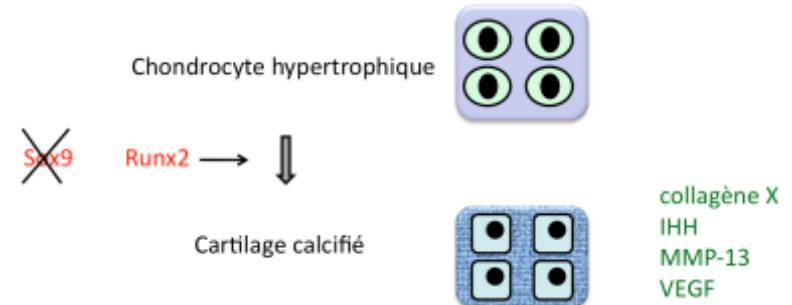
Cette différenciation est sous le contrôle du **gène maître Sox9** mais aussi **Sox5** et **6** lors de la phase **proliférative**, ainsi que les **facteurs de croissance** de la famille des **BMP, FGF** et **IGF-1,2**.

Après une phase proliférative, les chondrocytes **augmentent de volume** et deviennent **hypertrophiques**.



③ La **calcification** de la matrice cartilagineuse est caractérisée par le **colla X** (morphogène **Hedgehog**), le **MMP-13** (protéase matricielle) et le **VEGF** (facteur de croissance angiogénique).

Sox9 n'est plus exprimé mais **Runx2** (gène maître osseux) régule la **différenciation terminale** des **chondrocytes hypertrophiques**.



Sox9, gène maître de la **différenciation chondrocytaire** appartient à la famille des **facteurs de transcription** caractérisé par la présence d'une **boîte HMG (High Mobility Group)** qui est un **site de liaison à l'ADN**.

Sox9 est exprimé dans les **condensations préchondrogéniques** et les **chondrocytes prolifératifs** (≠ hypertrophiques).

La **dysplasie campomélique** est une maladie génétique caractérisée par une mutation **hétérozygote** de **Sox9** → **nanisme** et **malformations osseuses/cartilagineuses**.

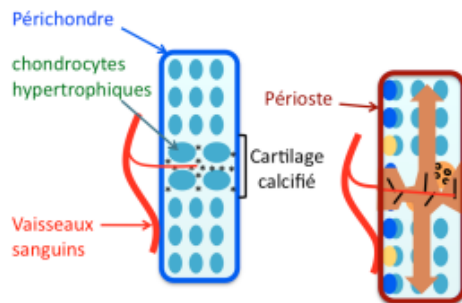
Les anomalies sont identiques entre souris/humain.

④ L'**ossification endochondrale** débute par l'**invasion vasculaire** du **cartilage calcifié**, alors que les **chondrocytes hypertrophiques** meurent par **apoptose**.

⑤ La **vascularisation** apporte des **chondroclastes**, cellules **géantes multinuclées**, proches des **ostéoclastes**, qui résorbent le cartilage calcifié et des **cellules mésenchymateuses** qui se **différencient** en **ostéoblastes**.

⑥ Le **périchondre** est remplacé par le **périoste** contenant des **ostéoblastes différenciés** et des cellules **ostéoprogénitrices**.

Le remplacement du **cartilage** par de l'**os** se fait d'abord au **centre** de l'ébauche cartilagineuse.



Résumé des étapes de l'ossification endochondrale :

- **chondrogenèse** (→ ébauche cartilagineuse)
- **différenciation terminale** des **chondrocytes** → **hypertrophiques**
- **calcification** de la **matrice cartilagineuse**
- **invasion vasculaire** du **cartilage calcifié**
- **résorption** de la **matrice cartilagineuse**
- **remplacement** par de l'**os endochondral**.

Les différents os de la **base** du crâne ne vont **pas fusionner**, ils seront séparés pendant la croissance par des **sutures**.

Voûte crânienne : **sutures fibreuses** ou **synfibroses**.

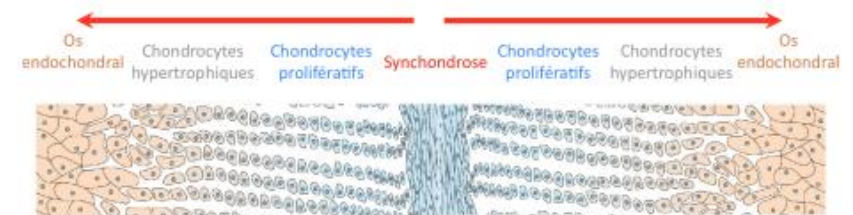
Base du crâne : **sutures cartilagineuses** ou **synchondroses**.

Les synchondroses se présentent sous forme de **2 plaques cartilagineuses** de croissance en miroir.

La **synchondrose** est une **zone de réserve** fournissant des **précurseurs chondrocytaires**.

De chaque côté, les **chondrocytes prolifèrent** et deviennent **hypertrophiques** avec une **calcification** de la matrice cartilagineuse qui sera **résorbée** et **remplacée** par de l'**os endochondral**.

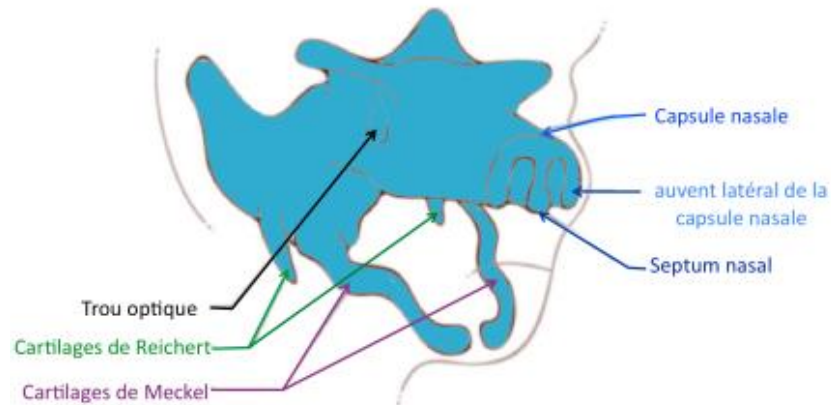
Les **synchondroses** ont un rôle important dans la **croissance** de la **base** du crâne et donc aussi de la **face**. Elles disparaissent à différentes périodes de la vie, certaines avant la **naissance**, d'autres gardent leur activité jusqu'à l'**âge adulte**.



Le **chondrocrâne** forme dans sa partie antérieure un « **loup de carnaval** ».

Il émet en **bas** et en **avant** :

- une **lame cartilagineuse verticale** armant le **septum nasal médian**
- **2 auvents latéraux** accolés par leurs bords internes qui constituent la **capsule nasale**
- des **tiges de cartilages primaires** (**Meckel/Reichert**).

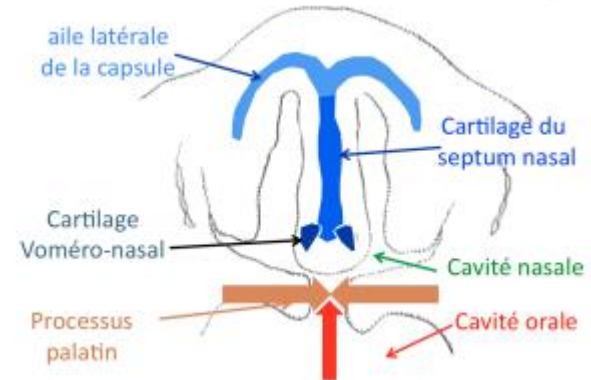


En coupe frontale : le cartilage de la capsule nasale montre les **2 ailes latérales** et la **partie centrale** formant le **septum nasal**.

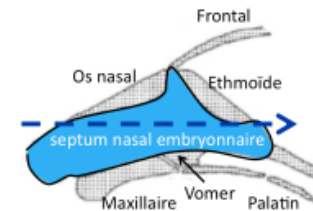
Les cartilages **voméro-nasaux** (**cartilage de Jacobson**) sont 2 bandes étroites de cartilage, situés dans la **partie inférieure** du **septum nasal**.

A ce stade il existe une **communication** cavité **nasale/orale**.

Plus tard, les **processus palatins** vont proliférer puis fusionner pour former le **palais** qui va **séparer** la cavité **nasale** de la cavité **orale**.

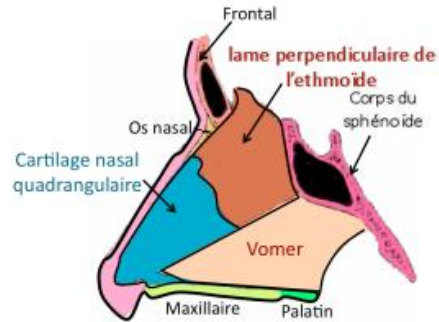


En coupe sagittale : le **septum nasal** apparaît comme une **lame cartilagineuse** qui s'étend dans le **sens antéro-postérieur**, il est un **organisateur** et **inducteur** de la croissance des **maxillaires**.



La **partie postérieure** du **septum nasal** donnera par **ossification endochondrale** une partie du **vomer** et la **lame perpendiculaire de l'ethmoïde** (os constituant le **toit des fosses nasales**).

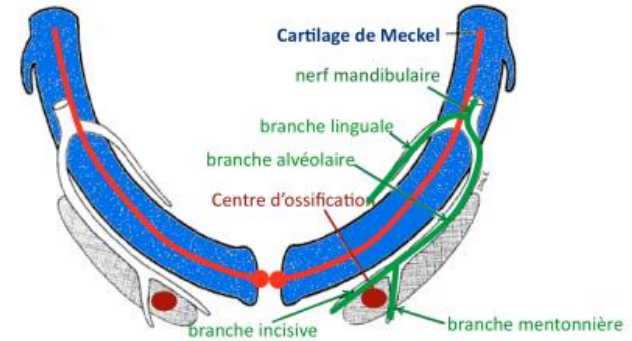
La **partie antérieure** du **septum nasal** ne s'ossifiera pas et constituera le **cartilage nasal quadrangulaire**.



L'**ectomésenchyme** du **1^{er} arc** va donner **2 cartilages primaires** de **Meckel**.

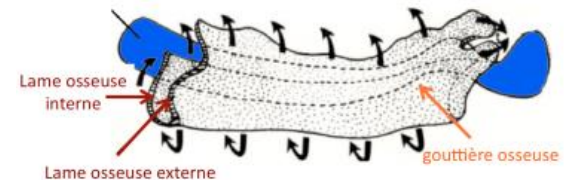
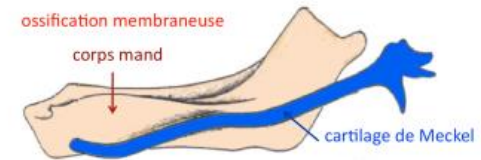
Le cartilage de **Meckel** est le tuteur de la croissance de la mandibule. Il est formé de **2 languettes cartilagineuses** qui se rejoignent au niveau de la future **symphyse mentonnière**.

Il est **visible avant tout point d'ossification** qui apparaîtra en dehors du cartilage, en même temps que se développera l'**innervation** mandibulaire, avec l'apparition des **nerfs mandibulaires** et de ses différentes branches (linguale, alvéolaire, mentonnière et incisive).



Le **corpus** de la mandibule se forme **en dehors** du **cartilage de Meckel** par **ossification membraneuse**.

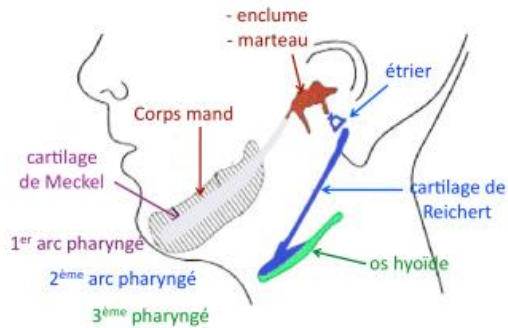
Il va former une **gouttière osseuse** comportant une **lame externe** et **interne**.



Le cartilage de **Meckel** va **se résorber** et seule la partie **postérieure** donnera par **ossification endochondrale** deux osselets de l'**oreille moyenne** : **malleus** (marteau) et **incus** (enclume).

Le 3^{ème} osselet, le **stapes** (étrier) provient du **2^{ème} arc**/cartilage de **Reichert**.

L'**os hyoïde** provient du **3^{ème} arc pharyngé**.

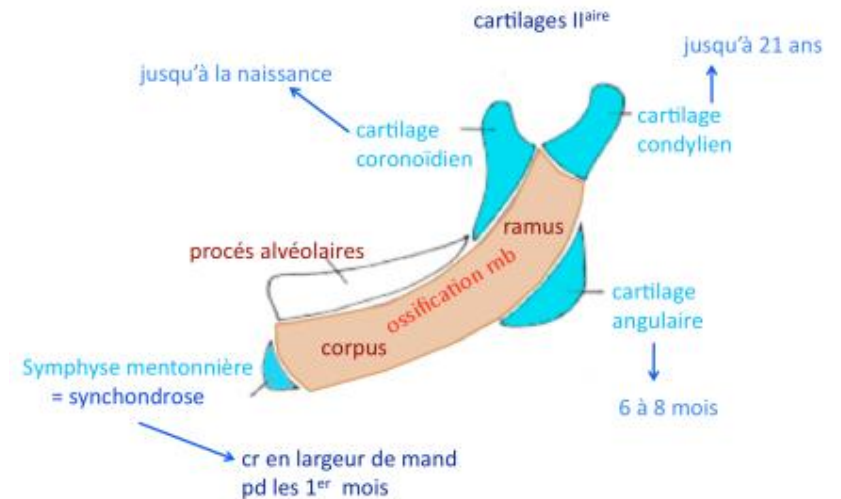


Le **ramus** et le **corpus** se développent par **ossification membraneuse**.

Cependant, la **croissance** est réalisée par des **cartilages secondaires** de **courte existence** :

- **angulaire (6-8 mois)**
- **coronoïdien (naissance)**
- **condylien (21 ans)**.

Le cartilage de la **symphyse mentonnière** forme une **synchondrose** qui contribue à la croissance en **largeur** de la mandibule pendant les **premiers mois de la vie**.

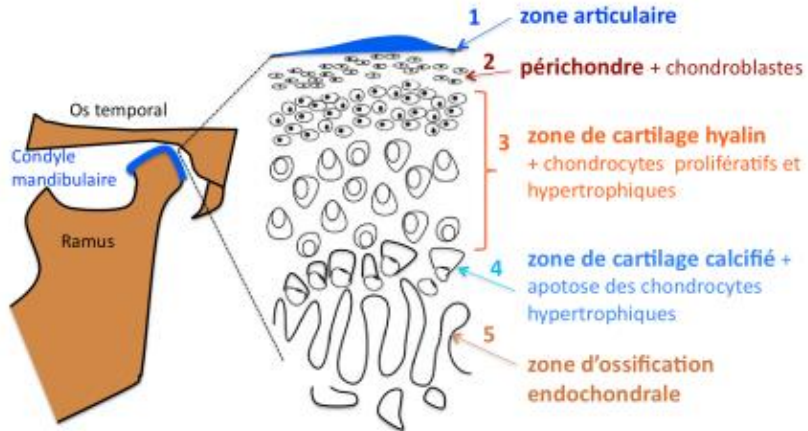


Le **cartilage condylien** est le centre le plus **important** de la **croissance mandibulaire**. Il contribue à l'**accroissement** en **hauteur** et en **largeur** de la mandibule.

On distingue **5 zones** :

- ① **superficielle** : fibrocartilage formant la **zone articulaire**.
- ② **périchondre** : **précurseurs** de cellules cartilagineuses ou **chondroblastes**.
- ③ **intermédiaire** : **cartilage hyalin** où les **chondrocytes** se **différencient** et **prolifèrent**. Dans la zone **profonde**, les **chondrocytes** deviennent **hypertrophiques**.

- ④ **cartilage calcifié** : les **chondrocytes hypertrophiques** meurent par **apoptose**.
- ⑤ **ossification endochondrale** : le cartilage est **résorbé** et **remplacé** par de l'**os spongieux**.



En fin de **croissance**, seule la couche de **fibrocartilage** demeure et assure l'**articulation** avec l'**os temporal**. Sous le cartilage se trouve de l'**os compact haversien**.