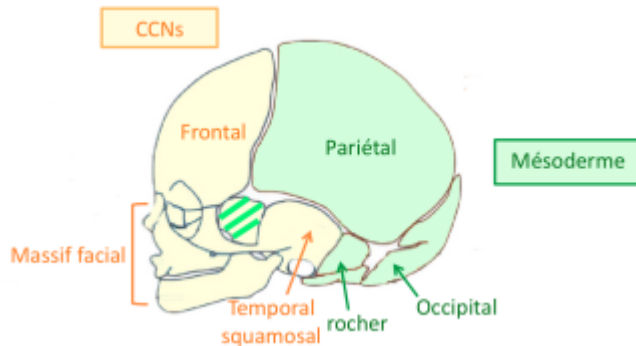
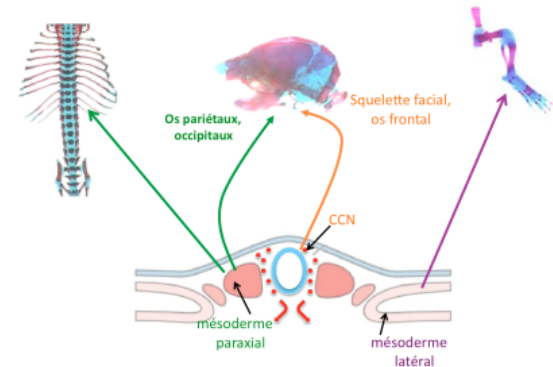


FORMATION CRANIOFACIAL (2)

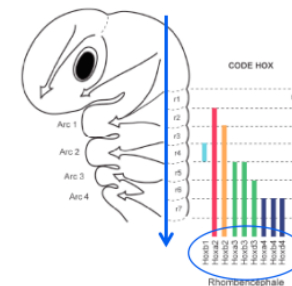
CCNs	totalité du squelette facial, os frontal et os temporal squamosal
Mésoderme	os pariétal , occipital et le rocher (partie pétreuse du temporal)
CCNs + mésoderme (mixte)	sphénoïde



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



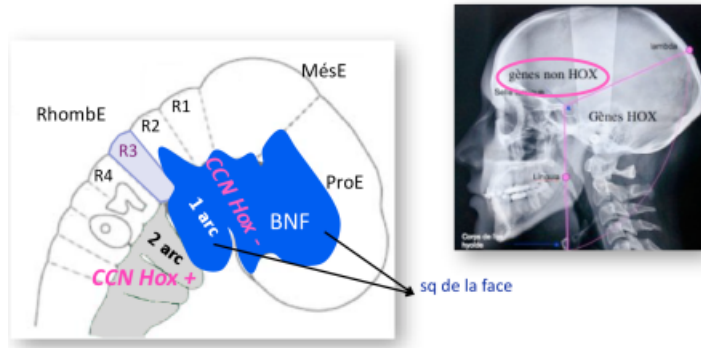
Les **gènes Hox** permettent un **contrôle génétique** de la **squelettogenèse cranio-faciale**. Ils sont regroupés selon l'**axe rostro-caudal** de l'embryon.



Les **CCNs** de :

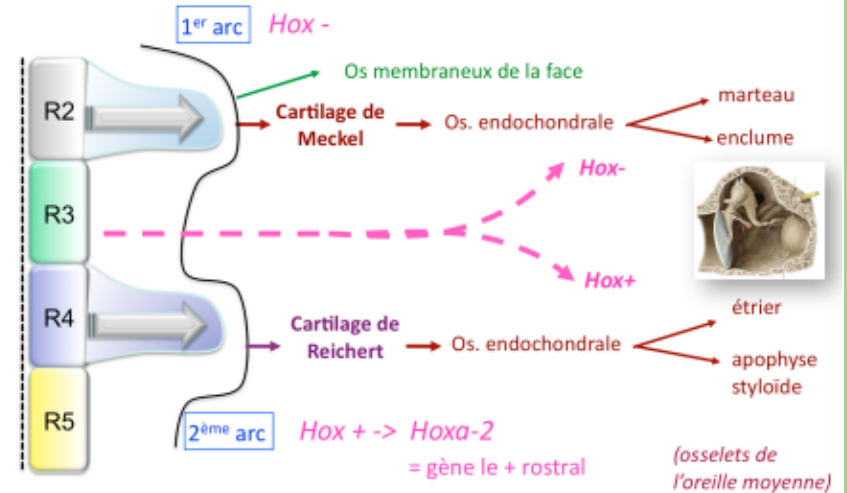
- **R1,2** → pas de gène Hox (**Hox -**, **paraHox**, **divergent**)
- **2^{ème} arc** → gène **Hox** (++)
- **R3,5** → **apoptose**.

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 (CCNs + meso)
- 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

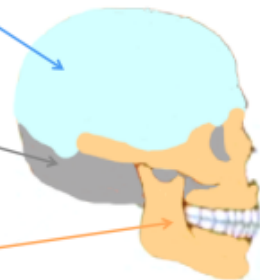
-> base du crâne

<- origine : mésodermique

Viscérocrâne

-> sq facial : mâchoires, FN, oreille moyenne

<- origine : CCNs céphaliques



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

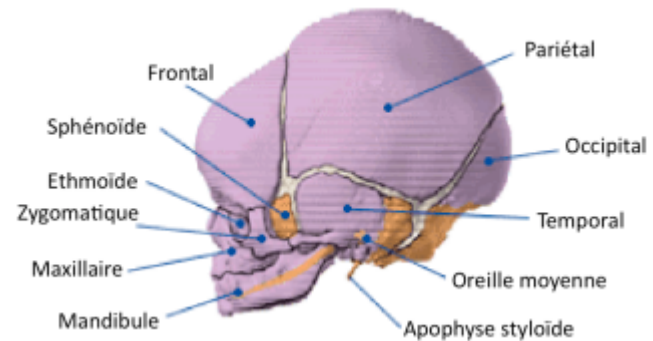
① ossification primaire	- à partir d'un tissu mésenchymateux (ossification membraneuse) - à partir de cartilage (ossification endochondrale).
② ossification secondaire	par extension à partir d'un os déjà constitué (os primaire).

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



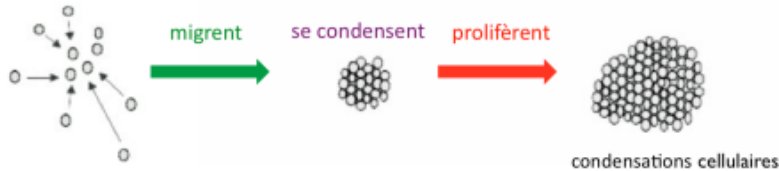
L'**ossification primaire** débute durant la **vie embryonnaire** à des moments variables suivant les pièces osseuses et en présence de contraintes mécaniques faibles. Les ostéoblastes produisent du tissu **+/- fibreux** et **peu orienté**, dont l'existence est **temporaire**. Le tissu primaire se forme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

Cellules
mésenchymateuses



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

ostéoblastique

gènes : **Sox 5, 6 et 9**

gènes : **Runx2 et Osterix**

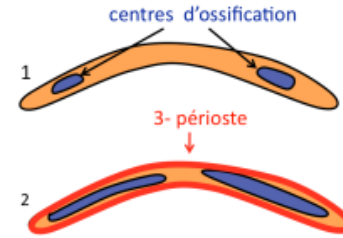
OSSIFICATION MEMBRANEUSE :

Développement et **ossification** de la **voûte crânienne**

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

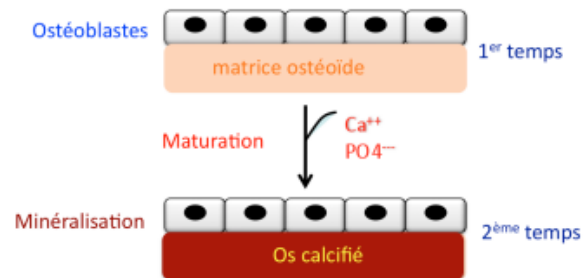
Des **centres d'ossification** apparaissent :

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



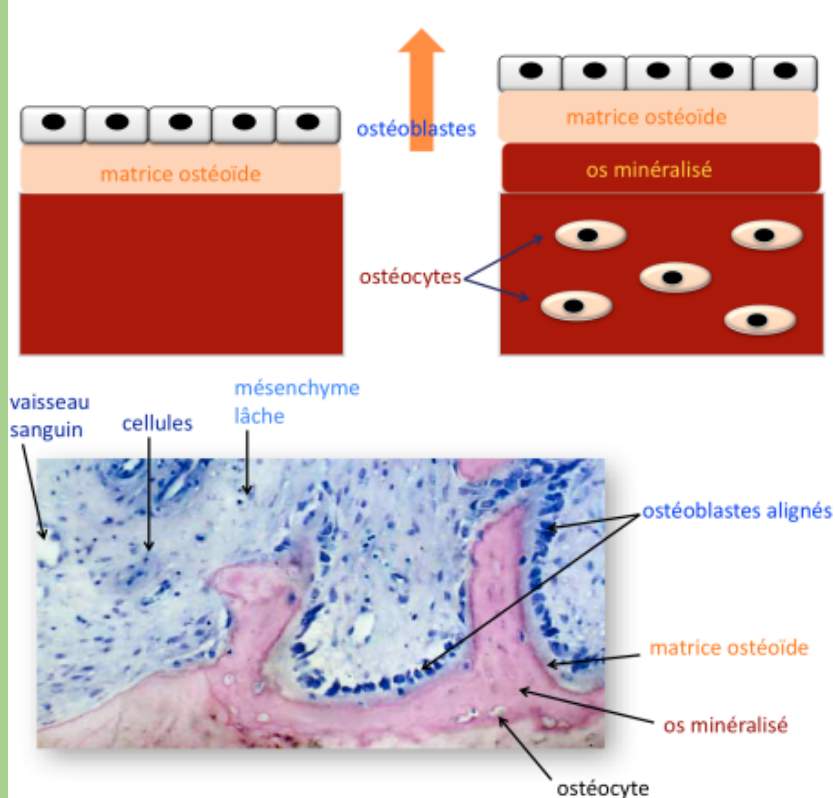
L'**ossification membraneuse** est une ossification **directe** où les cellules mésenchymateuses se différencient en **ostéoblastes**. Les ostéoblastes synthétisent dans un premier temps une **matrice extracellulaire non minéralisée (matrice ostéoïde)**.

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**.

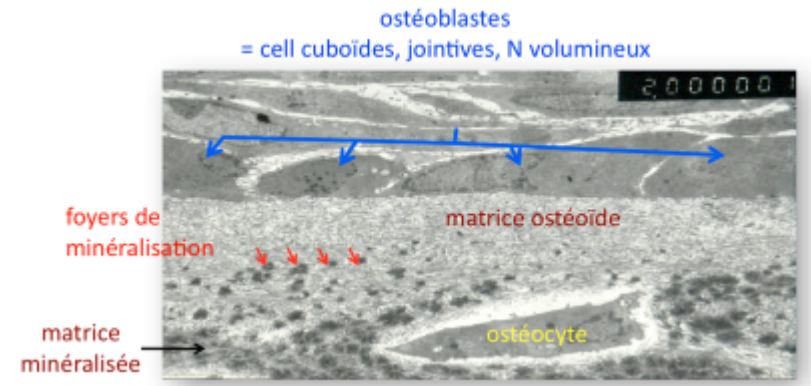
Cette **ossification primaire** est **rapide** et de nombreux **ostéoblastes** sont **emmurés** dans la matrice et deviennent des **ostéocytes**.



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 → **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** : ★★

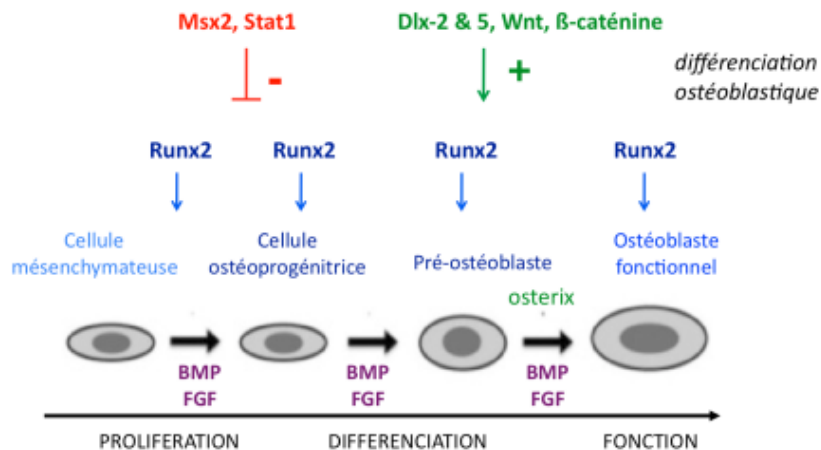
Stimulation	Dlx2, 5 , le co-activateur transcriptionnel Wnt et la β-caténine
Inhibition	Msx2 et Stat-1

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
- 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**.
- régule des gènes lors de la **minéralisation** osseuse : **ostéopontine**, **BSP** (sialoprotéine osseuse) et **ostéocalcine**.
- il est **faiblement exprimé** par les **ostéoblastes matures**. ★★

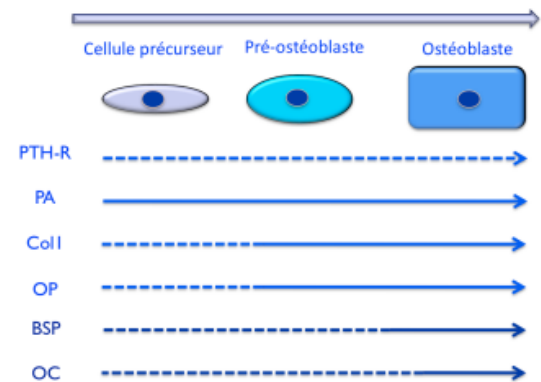
La **différenciation** progressive **ostéoblastique** du **précurseur** au **préostéoblaste** et à l'**ostéoblaste différencié** est caractérisée par l'expression de gènes ostéoblastiques :

- **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 croissances** et **vitamine D**.

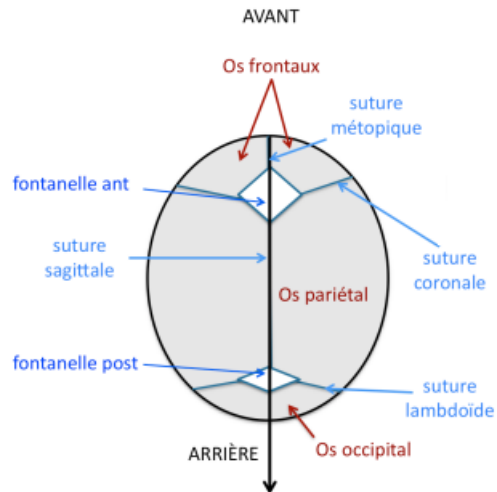
LES FONTANELLES ET SUTURES :

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**

La **suture coronale** sépare les os **pariétaux** et **frontaux**. ★

La **suture sagittale** détermine l'**axe antéro-postérieur** de la voûte crânienne, elle sépare les os **pariétaux**.

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.

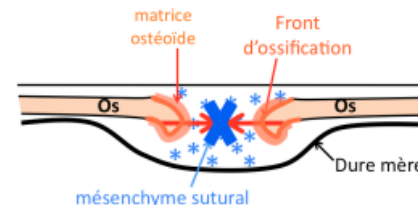


Les **sutures** de la **voûte** crânienne sont **membraneuses** = **synfibroses**.

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 :

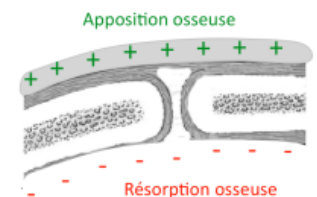
Scaphocéphalie 	fusion prématurée de la suture sagittale ★
Trigonocephalie 	fusion de la suture métopique ★
Plagiocéphalie 	fusion unilatérale de la suture coronale ★

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.

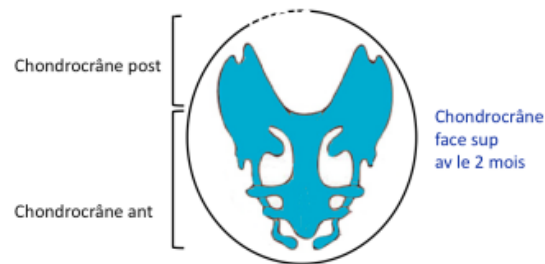
Ceci explique la **décourbure progressive** des pièces osseuses indispensables au changement du périmètre crânien.

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

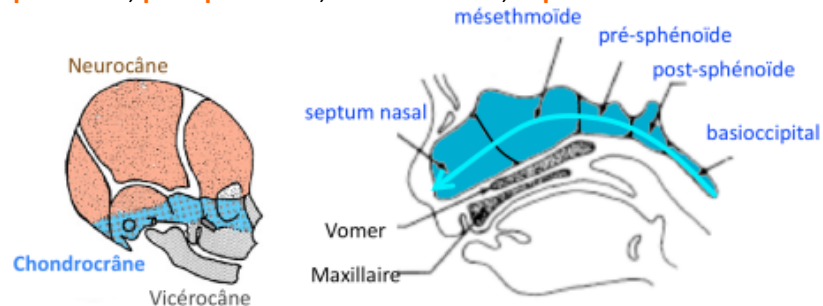


OSSIFICATION ENDOCHONDRALE :

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**.



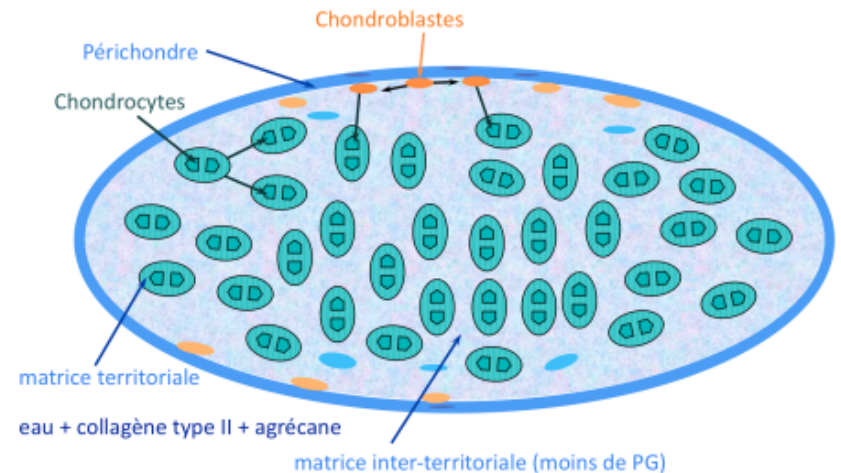
Le **chondrocrâne** est formé de pièces cartilagineuses correspondants aux futurs os de la **base** du crâne et **certain**s os de la **face** qui sont respectivement de l'arrière vers l'avant : **basioccipital**, **post-sphénoïde**, **pré-sphénoïde**, **méséthmoïde**, **septum nasal**.



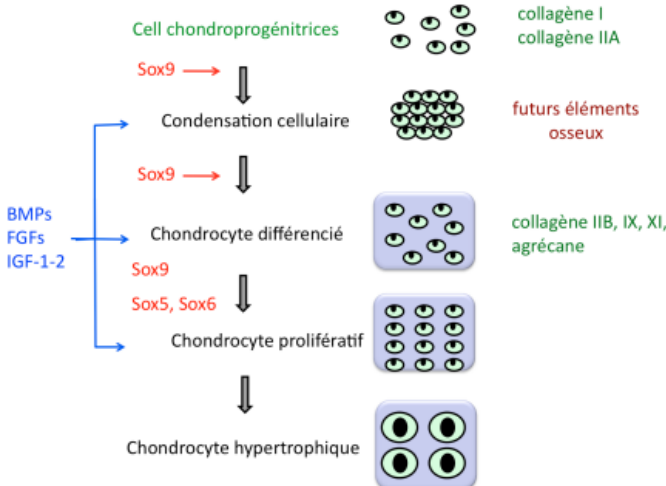
Croissance du cartilage : une ébauche cartilagineuse est constituée d'un **cartilage hyalin** entouré d'une **membrane**, le **périchondre**.
Il s'agit d'un tissu **mésenchymateux**, richement **vascularisé**, constitué de fibres de **colla I** et de cellules **chondroprogénitrices**, les **chondroblastes**.

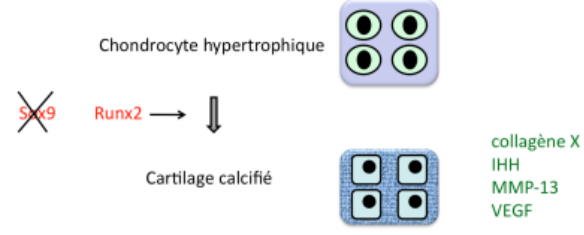
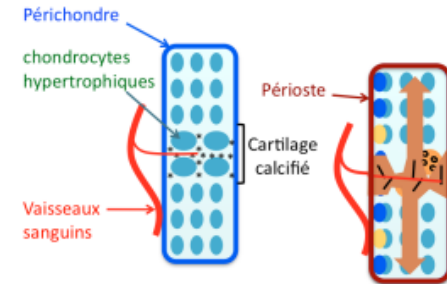
La croissance se fait selon **2 mécanismes** :

croissance appositionnelle	par division des chondroblastes du périchondre et différenciation en chondrocyte
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 .



Etapes de l'ossification endochondrale :

① La chondrogénèse	<p>C'est l'ensemble des processus qui aboutissent à la formation du tissu cartilagineux :</p> <ul style="list-style-type: none">- engagement des cellules mésenchymateuses vers la lignée chondrocytaire (1^{ère} phase). <p>Les cellules chondroprogénitrices expriment le colla I (non spécifique des chondrocytes) et le colla IIA (gène α(II)).</p> <ul style="list-style-type: none">- condensations cellulaires préfigurants les futurs éléments osseux. <p>A ce stade, les cellules sont extrêmement jointives par des jonctions communicantes, N-CAM et N-cadhérines.</p>
② La différenciation chondrocytaire	<p>Elle se caractérise par l'expression de protéines matricielles spécifiques du cartilage : colla IIB, IX, XI et l'agrécan (protéoglycane de haut poids moléculaire).</p> <p>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.</p> <p>Après une phase proliférative, les chondrocytes augmentent de volume et deviennent hypertrophiques</p> <p>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 (\neq hypertrophiques).</p> 

<p>③ La calcification de la matrice cartilagineuse</p>	<p>est caractérisée par le colla X (morphogène Hedgehog), la 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.</p> <p>La dysplasie campomélique est une maladie génétique caractérisée par une mutation hétérozygote de Sox9 → nanisme et malformations osseuses/cartilagineuses. <i>Les anomalies sont identiques entre souris/humain.</i></p>	
<p>④ L'ossification endochondrale</p>	<p>début par l'invasion vasculaire du cartilage calcifié, alors que les chondrocytes hypertrophiques meurent par apoptose.</p>	
<p>⑤ La vascularisation</p>	<p>apporte des chondroclastes, cellules géantes multinuclées, proches des ostéoclastes, qui résorbent le cartilage calcifié et des cellules mésenchymateuses qui se différencient en ostéoblastes.</p>	
<p>⑥ Le périchondre est remplacé par le périoste</p>	<p>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.</p>	

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**.

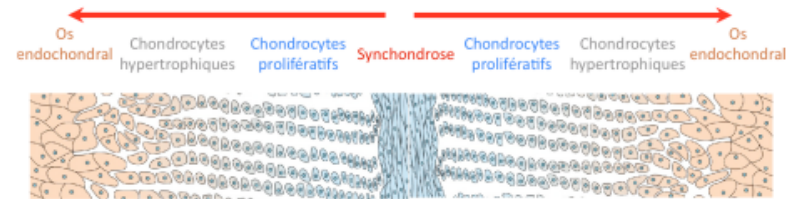
Base du crâne : sutures cartilagineuses ou **synchondroses**.

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**.

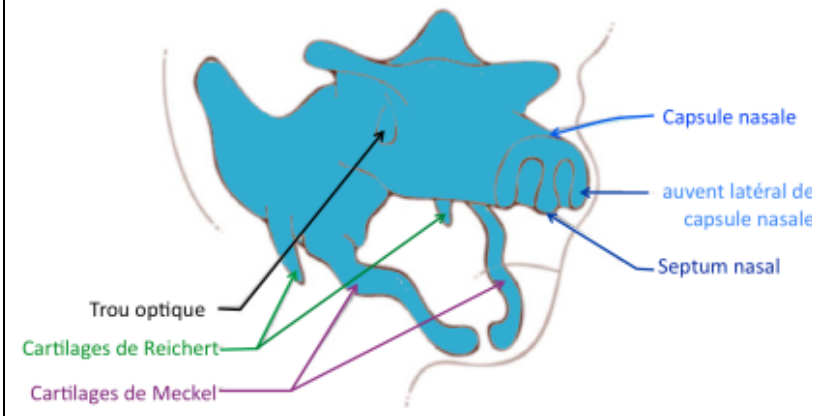


Chondrocrâne

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**).



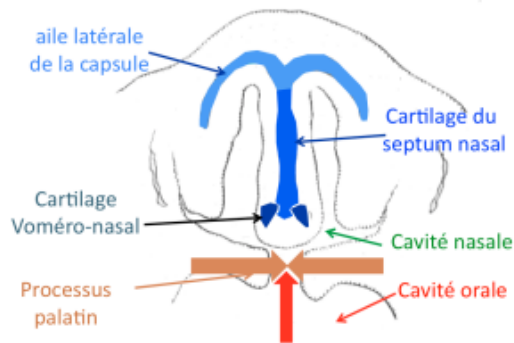
En coupe frontale

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**.

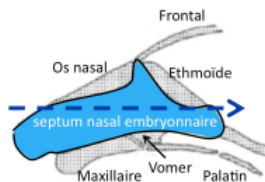
A ce stade il existe une **communication** cavité **nasale/orale**.

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



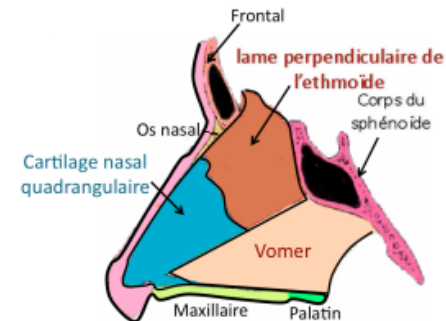
En coupe sagittale

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**.

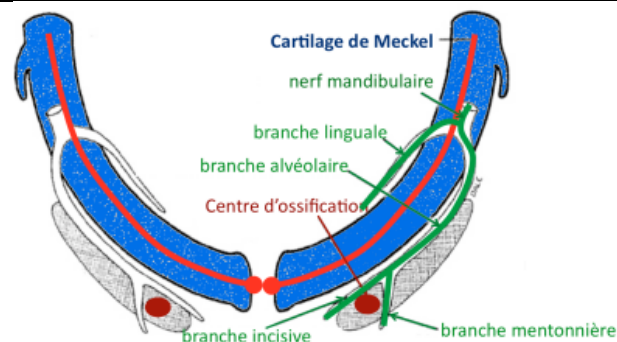


L'ectomésenchyme du **1^{er} arc** va donner **2 cartilages primaires de Meckel**. ★

Le cartilage de **Meckel** est le tuteur de la croissance de la mandibule.

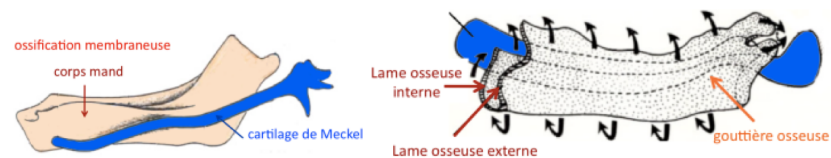
Il est formé de **2 languettes cartilagineuses** qui se rejoignent au niveau de la future **symphyse mentonnière**.

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**.

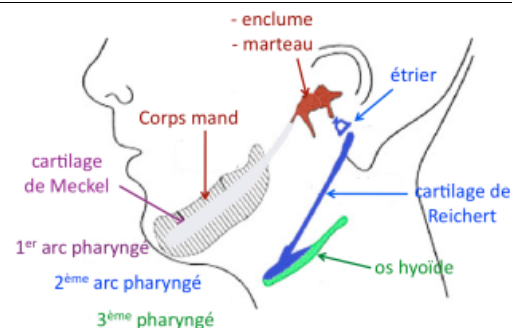
Il va former une **gouttière osseuse** comportant une **lame externe** et **interne**.



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**.

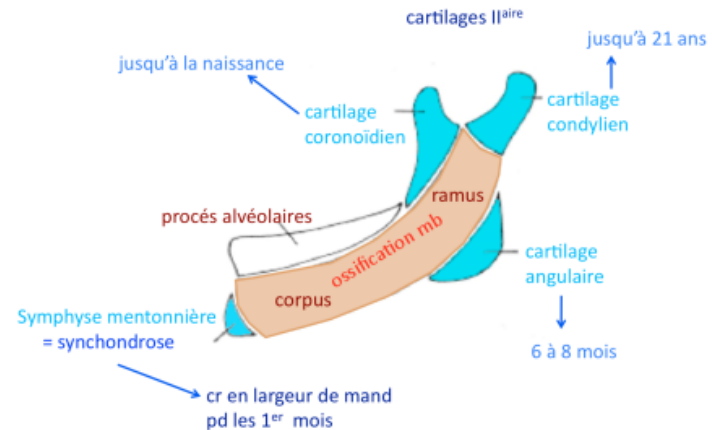


Le **ramus** et le **corpus** se développent par **ossification membraneuse**.

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

- **angulaire** : **6-8 mois**
- **coronoïdien** : **naissance**
- **condylien** : **21 ans**

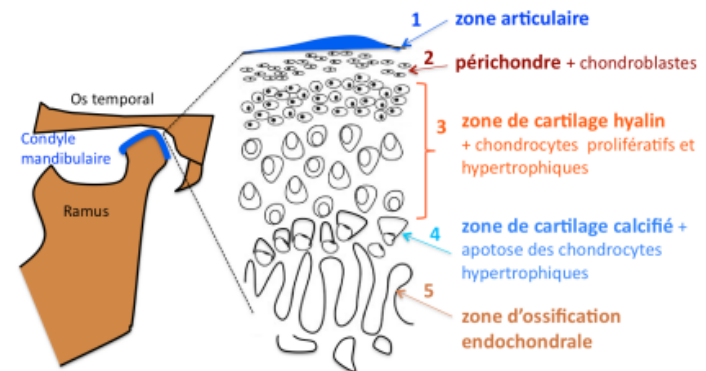
Le cartilage de la **symphyse mentonnière** forme une **synchondrose** qui contribue à la croissance en **largeur** de la mandibule pendant les **premiers mois de la vie**



Le **cartilage condylien** est le centre le **plus important** de la **croissance (en hauteur et largeur) mandibulaire**.

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**.