

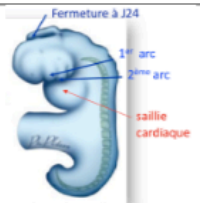
FORMATION SQUELETTE CRANIOFACIAL 1

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**.

J20	le 1^{er} somite apparaît, leur nombre sert à exprimer l'âge jusqu'à la fin de la S4 (28 somites) .		
J24	2 arcs	le neuropore crânial se ferme.	le cœur constitue une volumineuse saillie sous l'embryon.
J26	3 arcs	le neuropore postérieur se ferme.	ébauche du membre supérieur
J28	4 arcs		bg des membres inférieurs



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

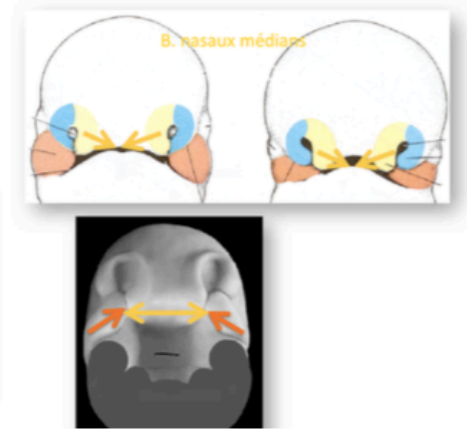
S7 Les processus **nasaux médians** s'étendent vers le **bas** et les **côtés** puis fusionnent → **processus intermaxillaire**. ★

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**.

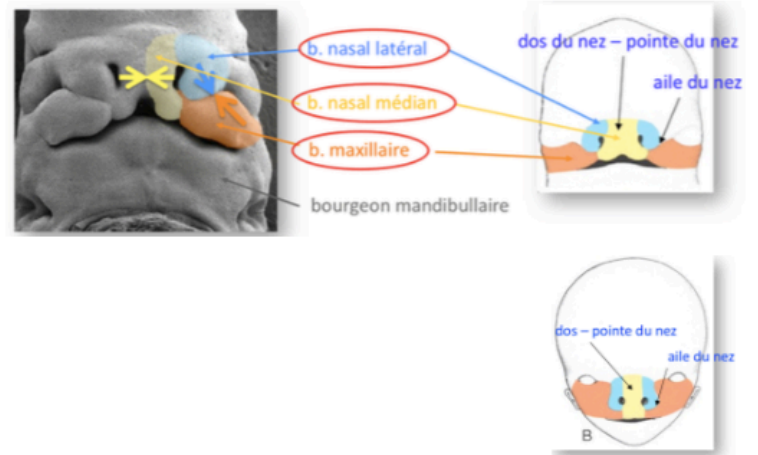
Les parties **latérales** des **bgs mandibulaires** fusionnent avec les **bgs maxillaires** → partie **inf de la joue** et limitent l'**ouverture de la bouche**★

Semaines 6/7 - 7/8



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**.★



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



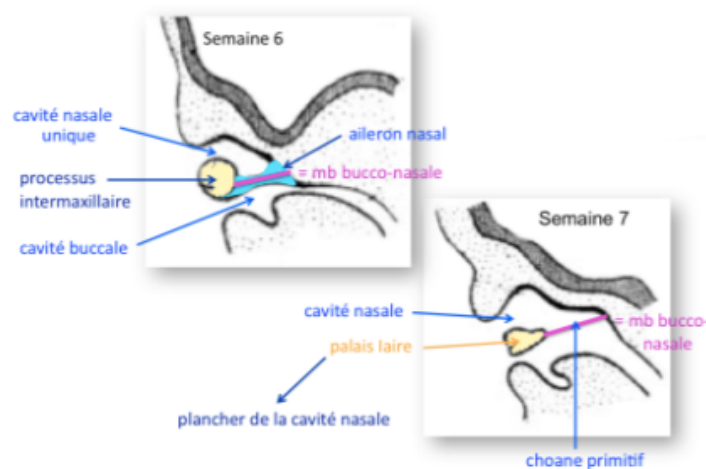
BNF → bg nasaux médians → processus intermaxillaire → palais primaire + arcade dentaire Max. anté + philtrum

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)***.

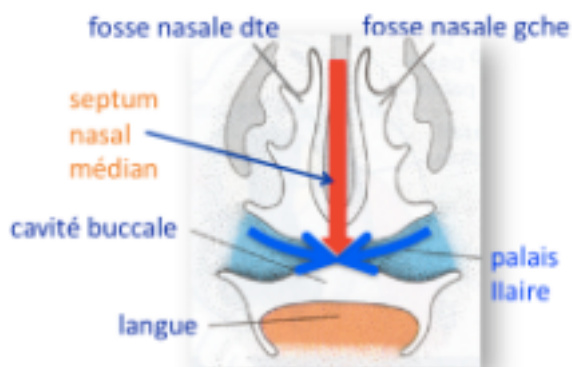
Cet **aileron** s'amincit et forme la **membrane bucco-nasale** qui **disparaît** pour donner le **choane primitif (S7)**.

Le **plancher de la cavité nasale** est **limité** par le **palais I^{aire}** issu du bg intermaxillaire



Pendant que **se forme le palais II^{aire}**, 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^{aire}** et puis **II^{aire}**.

Bg fronto-nasal + bg 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^{er} mois : l'ébauche de la face est centrée par le **stomodeum** (cavité buccale primitive) limitée par :

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

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

Début du **2^{ème} mois** : la **cavité buccale** a l'aspect d'une **fente élargie**.

2^{ème} mois : les portions **latérales** des bgs **maxillaires** et **mandibulaires** fusionnent pour former les **joues** qui **délimitent définitivement la cavité buccale**.

Formation du palais

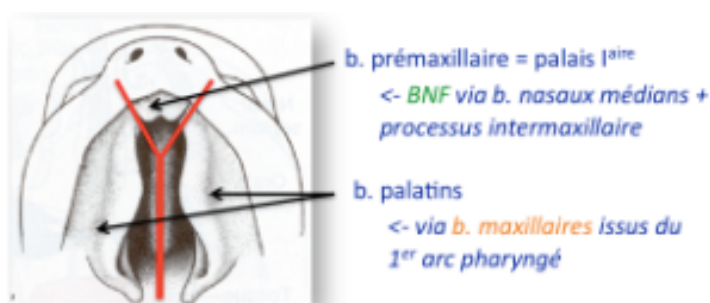
Le palais se compose de 2 parties :

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

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

bg frontonasal ↳ bg nasaux médians ↳ proc intermaxillaire	→ 1 bg prémaxillaire (palais I^{aire}) ★
émanations des bgs maxillaires (1^{er} arc pharyngé)	→ 2 bgs palatins

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



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^{aire}

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

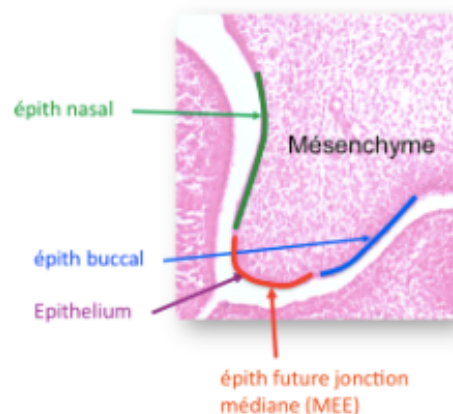


Les bgs **palatins** sont composés d'un corps de **mésenchyme** recouvert d'un **épithélium** qui peut être divisé en épithélium :

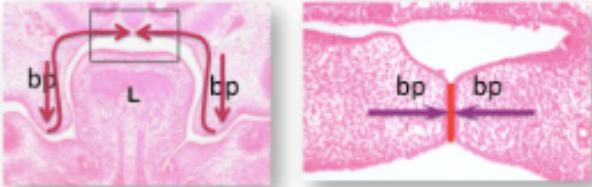
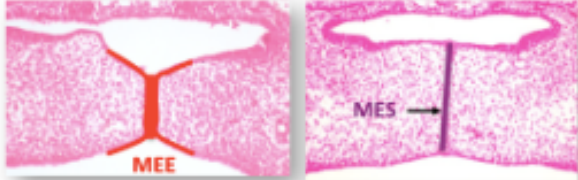

- **nasal**

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

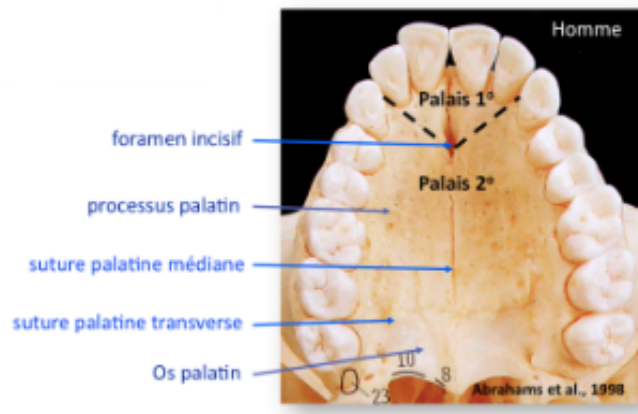
Des **zones limitées d'apoptose** apparaissent au sein de la suture épithéliale la divisant en **îlots** individualisés qui **disparaîtront** par **TEM**.

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

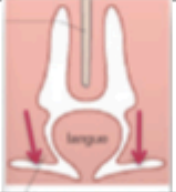
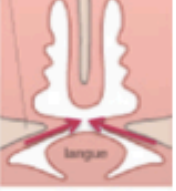
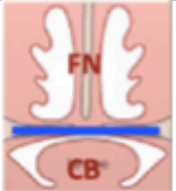
Après la fusion on observe les **différenciations** cellulaires **épithéliales** (épithélium **oral**, **nasal**) et **mésenchymateuse** (formation **osseuse ++**).

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

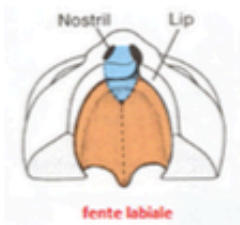

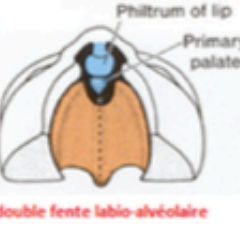


S6-7	le proc. intermaxillaire (proc. nasaux médiaux) → palais I^{aire}	
S8-9	les parois médiales des proc. maxillaires → processus palatins verticaux parallèles aux faces latérales de la langue .	
S9	<p>- élévation et fusion sur la ligne médian, constitution du palais II^{aire} Fusion du palais I^{aire}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

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

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

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** (craniosynostoses, 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^{er} trimestre de grossesse** (dioxine (pesticide), phénytoïne, tabac, alcool).
 - **nutrition** (vitamine A (excès/déficience), acide folique, cholestérol).
 - **infection**.