

## Questions vrai/faux d'entraînement : Morphologie cranio-faciale

- 1) Le mouvement des CCNs est observable à partir d'un marquage de ceci par une simple hybridation .
- 2) C'est durant le stade de la gastrulation que d'effectue la migration des CCNs vers deux objectifs : la plaque neurale et les zones de futures ébauches de ces crêtes; tout ceci selon l'axe rostro-caudal.
- 3) La ligne primitive naît au départ dans la région caudale de l'embryon, puis se forme la dépression primitive ou noeud primitif dans la région céphalique.
- 4) Le processus notochordal se développe de la région caudale vers la région céphalique.
- 5) Lors de la gastrulation, au niveau de la ligne primitive et du noeud primitif, l'épiblaste superficiel s'enfonce en profondeur, mais au dessus de l'hypoblaste. Au cours et après cette migration, l'épiblaste superficiel devient ectoblaste puis ectoderme, l'épiblaste qui s'est invaginé devient mesoblaste puis mésoderme et l'hypoblaste devient entoblaste puis endoderme.
- 6) L'épiblaste effectue une migration également entre l'hypoblaste, pour former l'entoblaste intra embryonnaire ou le futur système neural.
- 7) Le processus notochordal, se situant au centre du futur mésoderme, va dans sa partie médiane, former l'ébauche du futur squelette axial.
- 8) L'information morphogénétique se trouve dans l'ectoderme sous forme de placode et le système organisateur de cette morphogénèse se trouve dans le mésenchyme colonisé par les CCNs.
- 9) La plaque neurale comprend les futurs contours du tube neural, le neuropore antérieur dans la région céphalique et le neuropore caudal dans la partie troncale.
- 10) Après la gastrulation débute la neurulation qui a pour fonction la formation du système nerveux. Le neurectoderme est stabilisé à partir des relations entre le mésoderme central et l'endoderme dans la région dorsale.
- 11) La notochorde, est entouré de 2 gaines, une conjonctive et une épithéliale. Elle a pour fonction : une stabilisation de la plaque neurale, une définition de l'axe longitudinal de l'embryon, un balisage de l'emplacement des futurs corps vertébraux et temporise les différents stades de la formation du système nerveux.
- 12) Au jour 21, les bords latéraux de la gouttière neurale commencent à fusionner et forment le canal de l'épendyme, il est recouvert à ce moment là d'ectoderme comme les futurs CCNs. Cela est lié à l'hepsine et la prostasine qui à haute dose, activent la matriptase qui active à son tour les gènes Par1 et Par2.
- 13) La fermeture de la gouttière neurale va produire un gradient morphogénétique grâce à la protéine BMP produite par l'ectoderme et les molécules antagonistes de la BMP (produites par la chorde et une partie du mésoderme somitique).
- 14) Concernant la formation du tube neural, les bords latéraux de la gouttière neurale commencent à fusionner à J21 - J22 selon une double direction : une céphalique et une caudal. Les neuropores céphalique et caudal, quant à eux, resteront ouverts, même après la fermeture.

- 15) Les BMP sont des facteurs de croissance issus de la famille des TGF- $\beta$ , certains sont présents avant même la gastrulation dans tout l'ectoderme. Elles sont exprimées au niveau dorsal de l'embryon, tandis que les antagonistes des BMPs sont produites en situation ventrale (au niveau du mésoderme et de la corde).
- 16) Les CCNs sont des cellules souches, ceci étant elles se multiplient peu, cela permet donc de garder le marquage présent au cours de la filiation. Il est ainsi donc aisé de suivre la destinée des CCNs grâce à leur coloration chez l'homme, on a donc exploité des résultats chez d'autres espèces.
- 17) Lors de l'hybridation caille-poulet, l'hétérochromatine du poulet est beaucoup plus diffuse ce qui rend inutile la coloration des cellules car elles ont une différence morphologique au départ. Ainsi après un échange crête neurale du poulet pour celle de la caille, on peut observer l'origine des éléments anatomiques.
- 18) L'expérience des souris transgéniques permet de suivre l'expression des gènes d'intérêt (qui sont exprimés spécifiquement aux premiers stades du développement).
- 19) L'hybridation in situ concerne des expériences in vitro : on localise dans un premier temps les cellules progénitrices des crêtes neurales (Par1 et Par2), puis on effectue une hybridation in situ des gènes Sox 8, 9, 10 ce qui permet de constater que l'épiblaste recouvre les CCNs.
- 20) Plusieurs théories sont avancées concernant la spécification des CCNs sont avancées : une combinaison séquentielle entre les protéines ou les protéines agissent selon un mode combinatoire (une protéine est modulée en fonction d'une autre) ou les protéines ont des actions parallèles ou enfin la répétition de signaux provoque des effets différents au cours de la formation des CCNs.
- 21) Les CCNs présentent une homogénéité, les cellules présentant une différenciation limitée, ceci explique que ce sont des cellules souches particulières.
- 22) Les cellules céphaliques des CCNs fournissent la majeure partie du tissu mésenchymateux, du squelette crânien ainsi que la totalité du SNC et du système sensitif.
- 23) Les cellules troncales fournissent les mélanocytes, les ganglions sympathiques et sensitifs, les cellules de la medulla de la glande surrénale et le système nerveux entérique.
- 24) Au niveau céphalique, la crête neurale provient du neurectoderme du proencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale, ils effectuent leur migration sous ectodermique dans des zones à haute densité cellulaire dans le mésenchyme céphalique.
- 25) Les CCNs céphaliques fournissent la totalité du système nerveux crânien notamment les neurones bipolaires des ganglions sensitifs des nerfs des arcs branchiaux : le ganglion de Gasser (V) dans le 1er arc, le ganglion supérieur du nerf facial (VII) dans le 2ème arc et le ganglion supérieur des nerfs accessoires et vagues (X et XI) dans les 3ème et 4ème arc.
- 26) Les ganglions sensitifs des nerfs crâniens sont issus des placodes neurogènes ou épi-branchiales correspondant à l'épaississement de l'ectoderme des arcs pharyngiens.
- 27) Les CCNs du rhombencéphale post otique comprennent la crête neurale cardiaque, qui par l'intermédiaire du gène Gata3 code à son tour pour le facteur de transcription nucléaire Gata3. Une mutation de Gata3 peut être létale.
- 28) Avant leur migration, les CCNs subissent une transition du phénotype épithélial caractérisé par des molécules d'adhésion (E-cadhérines, claudines, occludines, desmoplakines...) à un phénotype mésenchymateux où les marqueurs moins nombreux (fibronectine, vimentine, vitronectine..).

- 29) Les différents stades de maturation des CCNs sont liés aux mêmes gènes, peu diversifiés, et leurs réactions diffèrent en fonction des contacts membranaires ainsi que leur modulation par des facteurs d'activation nucléaires et des épissages.
- 30) La détermination de l'axe antéro-postérieur s'effectue grâce à une information, dans un premier temps, inscrite dans l'ADN foetale.
- 31) Les gènes gap ou gènes lacunaires, activés par des gènes maternels, déterminent 4 grandes régions dans l'embryon. Ils portent ce nom car ces gènes provoquent la perte de segments continus.
- 32) Ils existent 16 gènes de polarité de segments qui déterminent 14 segments. Les segments sont alors des entités physiques et non plus des entités génétiques. Les gènes en question, sont engrailed, wingless, hedgehog, sonic hedgehog...
- 33) La migration des CCNs s'effectue selon une programmation spatio-temporelle stricte, surtout en direction ventrale, beaucoup moins de la partie rostrale vers la partie caudale. Sauf concernant le tube neurale ou la corde qui a une progression vers la région rostrale.
- 34) La liaison Ephrines et les récepteurs Eph permet, outre un balisage des voies migratoires des CCNs et des réactions multigéniques, une polarisation du blastomère. Des expériences ont permis de montrer que dans les cellules animales, un signal inhibiteur polarise la cellule fille pour une division asymétrique (alors que dans les cellules végétatives, les signaux sont lus par la cellule mère).
- 35) Les muscles masticateurs proviennent du 1er arc pharyngé mésodermique, les muscles de l'expression faciale sont issus de 2nd arc, la langue est issu des arcs 2, 3 et 4, et le pharynx est issu du 4ème et 6ème arc.
- 36) Les arc pharyngés contiennent tous du cartilage dérivant des crêtes neurales, un noyau initial musculaire, un nerf crânien spécifique et une artère de l'arc aortique.
- 37) La deuxième paire de poche pharyngée forme la tonsille palatine, les ganglions lymphatiques et la loge amygdalienne.
- 38) Les 2nd, 3ème et 4ème sillons pharyngés sont recouverts par le 2ème arc. Lors de la bascule de l'embryon, seul le premier sillon persiste pour former le cartilage du conduit auditif externe tandis que les autres constituent un sinus cervical transitoire.
- 39) Les somites par leur saillies visibles à la surface de l'embryon permettent de chiffrer l'âge de celui-ci du début de la deuxième semaine (à l'apparition du premier) jusqu'à la fin de la quatrième semaine pour le 28ème somite.
- 40) A la 6ème semaine, les processus nasaux médiaux se développent pour s'unir au niveau de la ligne médiane, et ainsi former plus tard la partie médiane du nez. Puis au cours de la 7ème semaine, ces processus s'étendront vers le bas et latéralement pour former le processus intermaxillaire (qui lui même fournira plus tard : le palais primaire, la partie antérieure de l'arcade dentaire maxillaire et le philtrum).
- 41) L'invagination des dépressions nasales se déroule entre la 5ème et la 6ème semaine formant une cavité nasale unique séparée par l'aileron nasale à la 6ème semaine, qui persiste pour former le choane primitif à la 7ème semaine.
- 42) La membrane buccopharyngée et la membrane cloacale sont 2 zones d'accolement entre l'ectoderme et l'endoderme sans présence de mésoderme. Elles constitueront les deux extrémités de l'intestin primitif.

- 43) Le processus intermaxillaire, au cours des semaines 8 et 9, au niveau des parois médiales, il y a formation des processus palatins verticaux parallèles qui s'élèvent et fusionnent au niveau de la ligne médiane pour former le palais secondaire.
- 44) Le développement du palais est lié principalement à la dispersion de l'épithélium médian, elle-même liée à 4 phénomènes tous actifs : rétraction/contraction de l'épithélium séparant les 2 conjonctifs, la migration des cellules épithéliales en direction orale ou nasale, l'apoptose de l'épithélium et la transition épithélio-mésenchymateuse des îlots n'ayant pas subi d'apoptose. Le facteur de croissance TGF- $\beta$ , produit uniquement avant la fusion, permet la dispersion de l'épithélium médian.
- 45) L'étiologie des fentes palatines est multiple : **génétique**, soit dans le cadre d'un syndrome (30% des fentes) ou indépendant de syndrome (mutation de TGF- $\beta$ 3, TGF- $\alpha$  et RAR- $\alpha$ ) , ou lié à l'**environnement** (tabac, alcool, infection, nutrition...).
- 46) La fusion des bourgeons peut être empêchée par des oligonucléotides anti-sens TGF- $\beta$ 3, car ce nucléotide se fixe, de manière complémentaire, à un ARNm rendant impossible la transcription de cet ARNm.
- 47) La formation de la glande thyroïde est liée au diverticule thyroïdien, se situant entre le tuberculum impar et le copula, au niveau du foramen caecum. Ce diverticule s'enfoncera dans le mésoblaste au 26ème jour,. Plus tard, ce diverticule devient bilobé et sera relié à la langue par le canal hypoglosse.
- 48) Le squelette crânial est principalement issu d'une ossification endochondrale.
- 49) Le développement du squelette cranio-facial se fait en 2 phases : une phase de morphogenèse (où les cellules mésenchymateuses vont se condenser et proliférer), une seconde phase d'histiodifférenciation où les cellules mésenchymateuses vont se condenser, puis une différenciation vers deux lignées va s'opérer, vers les chondrocytes grâce aux gènes Runx2 et Osterix et vers les ostéoblastes grâce aux gènes Sox9,5 et 6).
- 50) L'ossification membraneuse au niveau de la voûte crânienne se fait à l'origine par la «voûte membraneuse du crâne», qui voit ensuite se former des centres d'ossification avec pénétration vasculaire à l'intérieur de ces centres. Enfin ces centres vont croître, et le tissu conjonctif périphérique va se transformer en périoste.
- 51) Les régulateurs de l'ostéogenèse sont multiples : des facteurs de transcriptions (Dlx2 & 5), des co-activateurs de la voie Wnt ( $\beta$ -caténine), des inhibiteurs de la différenciation ostéoblastique (Msx2, Stat1), le gène maître de la différenciation ostéoblastique (Runx2), des facteurs de croissance (BMP, FGF), le gène de passage du pré-ostéoblaste à l'ostéoblaste fonctionnel (Osterix).
- 52) Les sutures métopique et lambdoïde sont bilatérales, tandis que la suture coronale et sagittale sont unique.

- 53) La croissance de la voûte crânienne et la morphogenèse des sutures est stimulée par des signaux émis par la dure-mère ainsi que des forces mécaniques issues de la croissance du cerveau.
- 54) La morphogenèse suturale est liée à un équilibre entre le facteur inhibiteur de la formation osseuse (Twist) et un activateur (récepteur à FGF). Cet équilibre peut être perturbé dans le syndrome de Saethre-Chozsen (perte de fonction de Twist) ou dans le syndrome d'Apert (gain de fonction de R-FGF).
- 55) Les craniosténoses ont pour conséquences, des malformations du squelette crânien mais également, elles peuvent avoir des conséquences cérébrales. La trigonocéphalie, par exemple est liée à une fusion prématurée de la suture métopique.
- 56) Les cellules chondroprogénitrices expriment du collagène IIA et I, ce dernier codé par le gène  $\alpha 1$  non spécifique des chondrocytes.
- 57) Sox 9 est le gène maître de la différenciation chondrocytaire, il est exprimé dans les condensations pré-chondrogéniques et les chondrocytes hypertrophiques.
- 58) A la base du crâne, contrairement à celles de la voûte crânienne qui sont fibreuses, les sutures de la base du crâne sont cartilagineuses ou synchondroses. Ces synchondroses sont essentielles car elles vont fournir la plupart des précurseurs chondrocytaires.
- 59) Le cartilage de la capsule nasale est constitué de 2 ailes latérales et une partie centrale, celle du septum nasal apparaissant comme une lame cartilagineuse, avec dans sa partie inférieure 2 bandes étroites de cartilage : le cartilage voméro-nasal.
- 60) Le corps de la mandibule se forme en dehors du cartilage de Meckel par une ossification membraneuse, pour donner une gouttière en forme de double lame. Dans cette gouttière va se développer le nerf mandibulaire, les germes dentaires et la symphyse mentonnière.