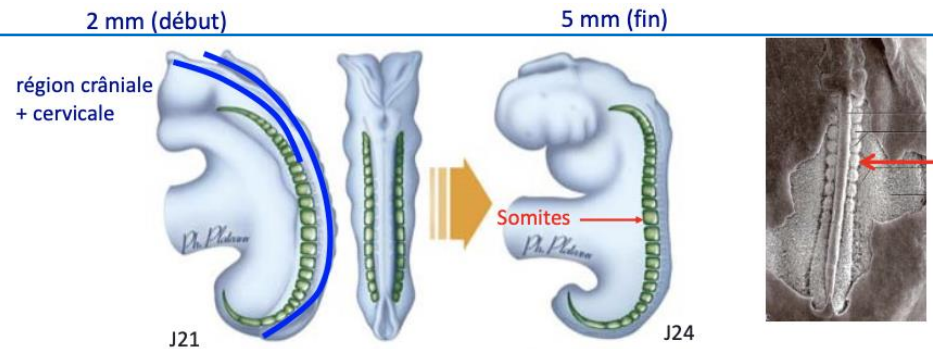


## FORMATION DU SQUELETTE CRANIO FACIAL

**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<sup>er</sup> somite** apparaît, leur nombre sert à exprimer l'âge de l'embryon jusqu'à la fin de la S4 (28 somites). Les somites forment des saillies nettement visibles à sa surface. Le tube neural est fermé en regard des somites mais est ouvert au niveau des neuropores.

J24 :

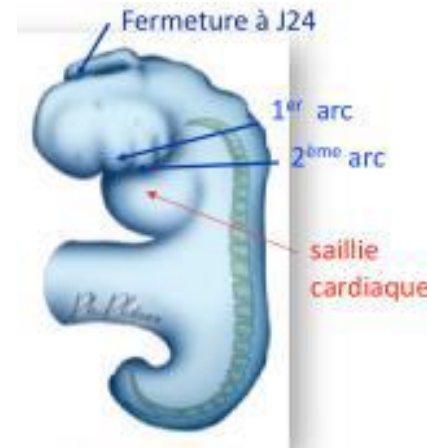
- 2 premiers arcs branchiaux visibles
- Fermeture du **neuropore crânial**
- Le cœur constitue une volumineuse saillie sous l'embryon

J26 :

- arcs 1, 2 et 3 visibles
- Fermeture du **neuropore postérieur** (caudal)
- Ebauche du **membre supérieur**
- Fossettes **auditives** (dépressions **otiques**)
- Courbure céphalique et cervicale au niveau de l'encéphale

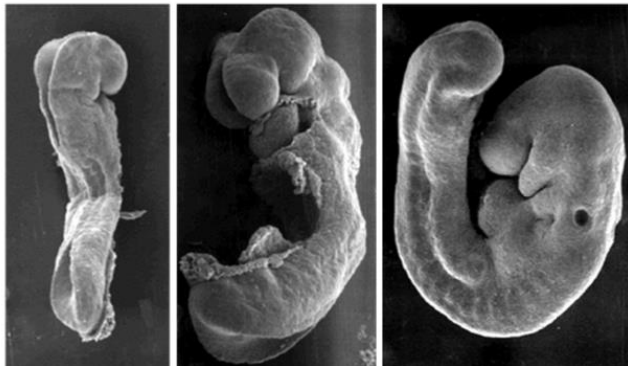
J28 :

- 4 arcs
- Bourgeons des **membres inférieurs**
- Paroi ventrale pratiquement achevée
- Placodes **optiques** (**cristallin**)



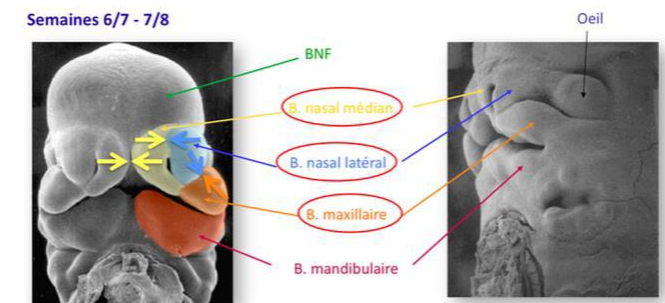
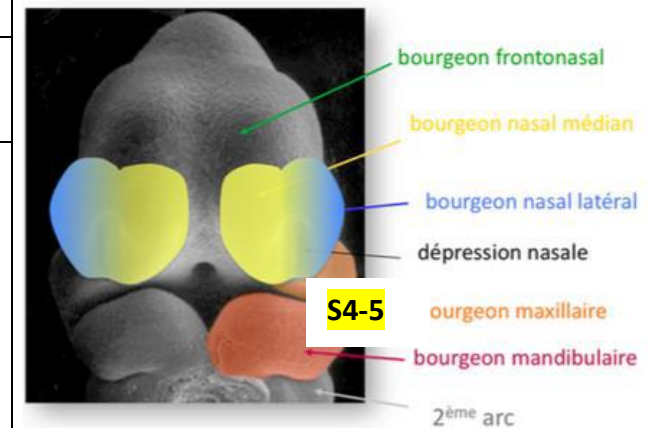
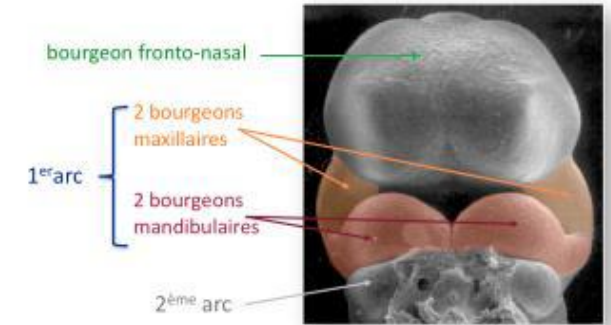
Ces images d'embryon de souris illustrent les profonds remaniements nécessaires à la formation du massif cranio-facial.

Jour 21/22



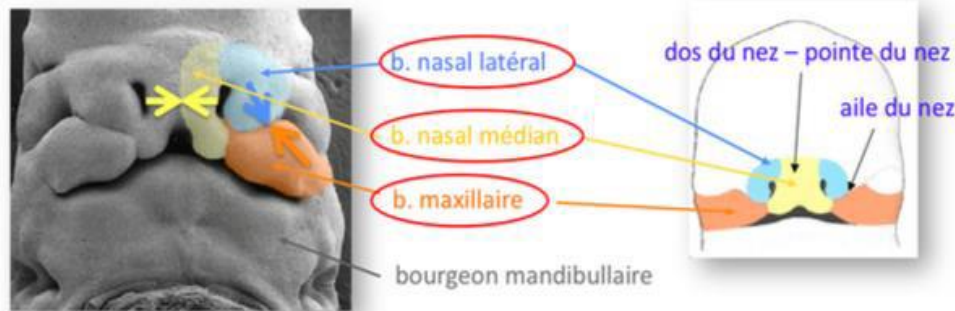
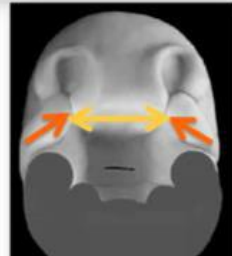
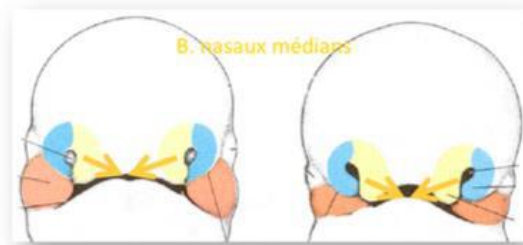
Jour 24

<b>S4-5</b>	<p>La <b>face</b> est mise en place au cours du <b>2ème mois</b> par le développement et la <b>fusion de 5 bgs</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>bg frontal ou frontonasal</b></li> <li>- <b>2 bgs maxillaires</b> et <b>2 bgs mandibulaires</b>.</li> </ul> <p>Le <b>1er arc</b> est scindé en bgs <b>maxillaires</b> et <b>mandibulaires</b></p>
<b>S5</b>	<p><b>2 épaissements ectoblastiques</b> ou <b>placodes olfactives/nasales</b> apparaissent sur les aspects <b>latéraux du bg frontonasal</b></p>
<b>S6</b>	<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>
<b>S6-7-8</b>	<p>Les extrémités <b>latérales des bgs nasaux médians</b> rejoignent les <b>bgs nasaux latéraux</b>. Les <b>bgs nasaux latéraux</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → <b>ailes du nez</b></p>
<b>S7</b>	<p>Les processus <b>nasaux médians</b> s'étendent vers le bas et les côtés puis fusionnent → <b>processus intermaxillaire</b>.</p> <p>Les <b>bgs maxillaires</b> grandissent pour rencontrer le <b>processus intermaxillaire</b>.</p> <p>La <b>dépression</b> entre le <b>bg nasal latéral/maxillaire</b> = <b>gouttière naso-lacrymale</b> à l'origine du <b>conduit lacrymo-nasal</b> qui draine l'excès de larme de la conjonctive de l'œil vers la cavité nasale.</p> <p>Les parties <b>latérales des bgs mandibulaires</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → partie <b>inf de la joue</b> et limitent <b>l'ouverture de la bouche</b></p>
<b>S7-10</b>	<p>Étapes de formation du nez</p> <p>Les <b>bgs nasaux latéraux</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → <b>ailes du nez</b></p> <p>Les <b>bgs nasaux médians</b> s'unissent sur la <b>ligne médiane</b> → <b>dos</b>, partie <b>moyenne</b> et la <b>pointe du nez</b></p>



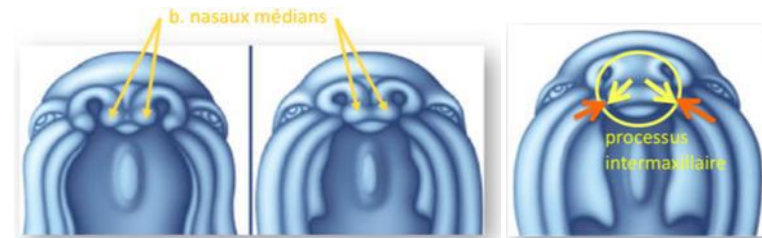
**S6-7-8**

Semaines 6/7 - 7/8



**S7-10**

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



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

### ➤ FORMATION DES CAVITES NASALES

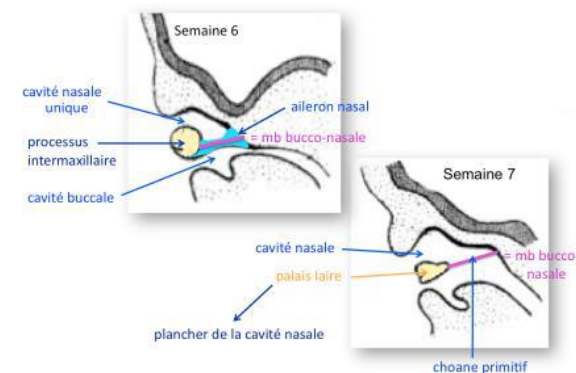
**S5-6** : les **dépressions nasales** s'invaginent → **cavité nasale unique** séparée de la **cavité buccale** par une cloison épaisse : l'**aileron nasal** (**S6**)

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 laire** issu du bg intermaxillaire.

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

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





### ➤ FORMATION ET OUVERTURES DE LA CAVITE 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 1er 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 2ème mois** : la **cavité buccale** a l'aspect d'une **fente élargie**.

**2ème 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 (véritable toit de la cavité buccale et plancher des cavités nasales) se compose de **2 parties** :

<b>Palais laire</b>	En avant du foramen incisif contenant les <b>4 incisives maxillaires</b> .
<b>Palais llaire</b>	<b>Dur (2/3)</b> parcouru de <b>reliefs</b> , les <b>rugae</b> .
	<b>Mou (1/3) (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> .

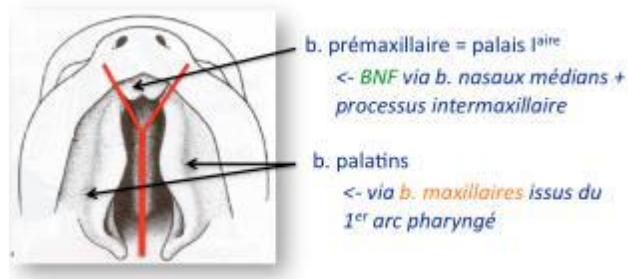
Chez les mammifères il participe à l'alimentation, la succion/déglutition et la phonation.

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

<b>bg frontonasal</b> ➔ <b>bg nasaux médians</b> ➔ <b>proc intermaxillaire</b>	→ <b>1 bg prémaxillaire</b> (palais laire)
Emanations des <b>bgs maxillaires</b> (1er arc pharyngé)	→ <b>2 bgs palatins</b>



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



La **fusion** de ces bourgeons implique une jonction (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.



→ in utero

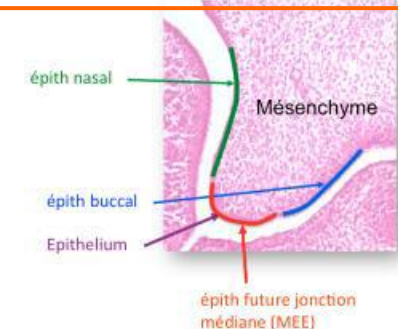
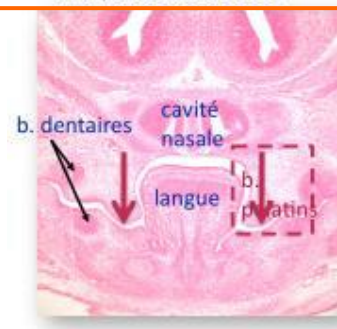


→ à la naissance

### ➤ Développement du palais laire

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**.

Sur cette coupe histologique frontale d'un embryon de souris à JE13 il est possible de repérer la langue, les cavités nasales, les bgs dentaires et les bgs palatins.

Elle est décrite en différents stades :

La dispersion du **MES** (étape cruciale du développement du palais) 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 = transition épithélio-mésenchymateuse** (= "trans-différenciation")

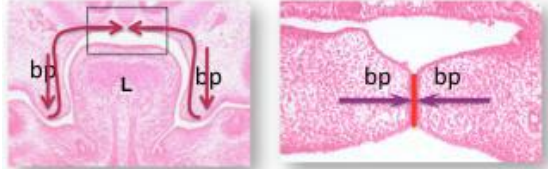


Il semble que les **4 mécanismes** sont actifs

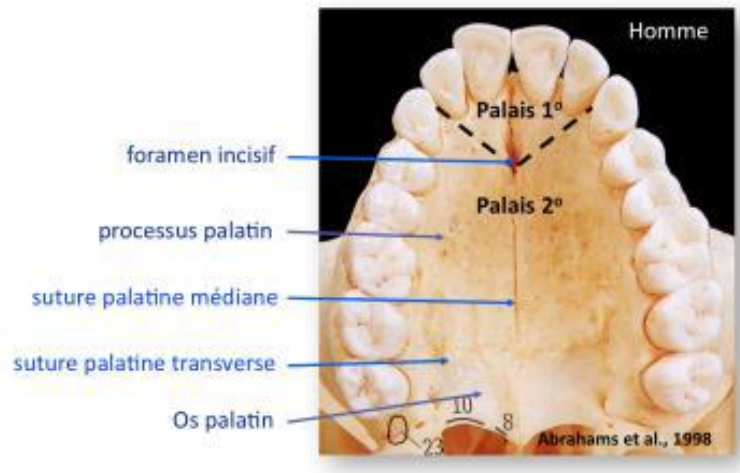
Des **zones limitées d'apoptose** apparaissent au sein de la suture épithéliale la divisant en **îlots** individualisés qui disparaîtront par **TEM**.

Le **TGF- $\beta$ 3** est indispensable à la dispersion du **MES**, son expression est trouvée dans le MES **avant** et **pendant** la fusion.

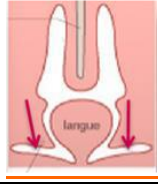
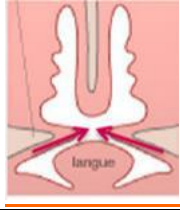
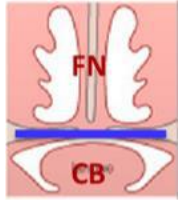
Après la fusion on observe les **différenciations** cellulaires **épithéliales** (épithélium **oral**, **nasal**) et **mésenchymateuse** (formation **osseuse** ++).

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

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



## ➤ Chronologie du développement du palais

<b>S6-7</b>	Le proc. <b>intermaxillaire</b> (proc. <b>nasaux médiaux</b> ) → <b>palais laire</b>
<b>S8-9</b>	<p>Les parois <b>médiales</b> des proc. <b>maxillaires</b> → <b>processus palatins</b> verticaux parallèles aux faces latérales de la langue.</p> 
<b>S9</b>	<p>- <b>Elévation</b> et <b>fusion</b> sur la ligne médiane, constitution du palais laire</p> <p><b>Fusion</b> du palais laire et llaire et <b>séparation</b> des fosses nasales de la cavité buccale.</p> <p>Il faut <b>10 jours</b> pour achever la fusion des <b>bgs palatins</b>.</p> <p>- <b>Dispersion</b> de l'épithélium de jonction (MES) 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'âge adulte.</p> 
<b>S12</b>	<p><b>Fin de la fusion</b> du palais</p> 



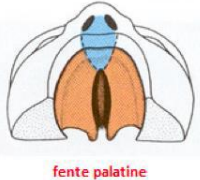
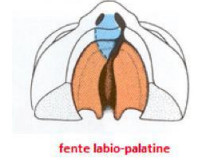
## ➤ Anomalies du développement du palais

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

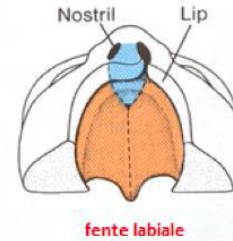
L'origine embryologique de la FP diffère de celle de la FL mais elles peuvent coexister.

Les 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



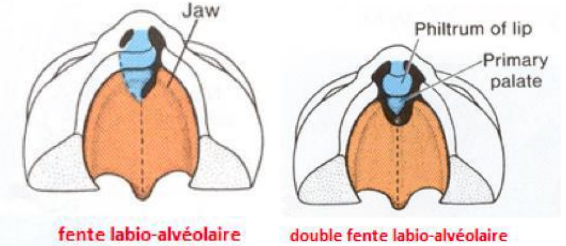
<b>Fente palatine</b>	Absence de fusion des proc. <b>palatins</b> , elle met en communication la cavité <b>buccale</b> avec une seule/les deux fosses <b>nasales</b>	
<b>Fente labio-alvéolo-palatine</b>	Association des malformations précédentes.	

### Fente labiale uni/bilatérale

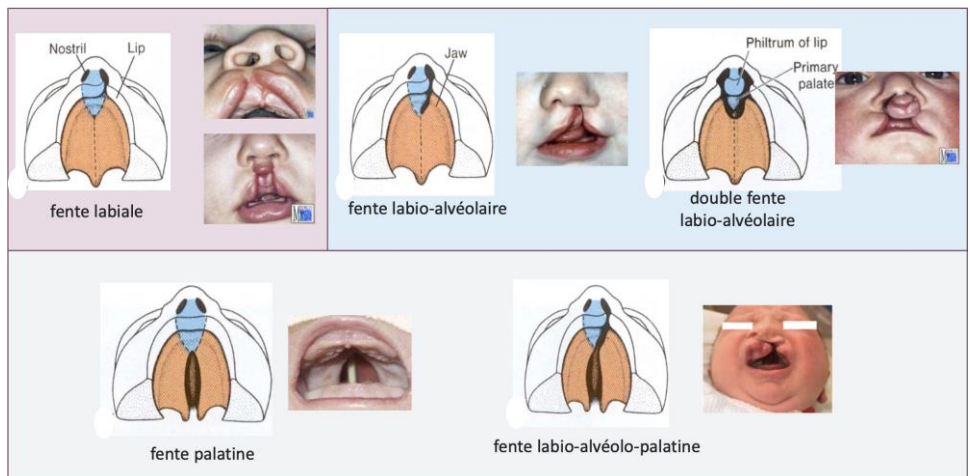


Que la lèvre sup, c'est une altération de la fusion du **bg maxillaire** avec le **bg nasal médian** du même côté (**proc. intermaxillaire**).

### Fente labio-alvéolaire (jusqu'au canal palatin anté)



Aussi sur l'**arcade dentaire** par manque de fusion entre **palais laire** et **laire**



Ces malformations peuvent être isolées mais il est important de rechercher des malformations et/ou des anomalies chromosomiques associées.

Elles sont secondaires à un défaut de coalescence des bgs de la face.

### ➤ 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 (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<sup>er</sup> trimestre de grossesse** (dioxine (pesticide), phénytoïne, tabac, alcool).
  - **nutrition** (vitamine A (excès/déficience), acide folique, cholestérol).
  - **infection**