

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^{er} somite** apparaît, leur nombre sert à exprimer l'âge de l'embryon jusqu'à la fin de la S4 (28 somites). Le tube neural est fermé en regard des somites mais est ouvert au niveau des neuropores.

J24 :

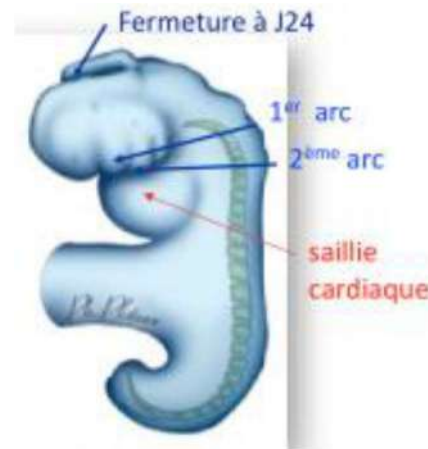
- 2 premiers arcs branchiaux visibles
- Fermeture du **neuropore crânial**
- Le cœur constitue une volumineuse saillie sous l'embryon

J26 :

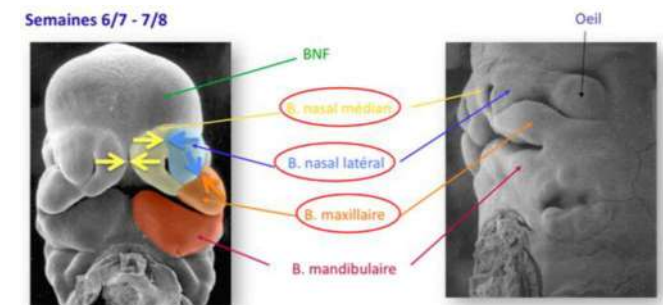
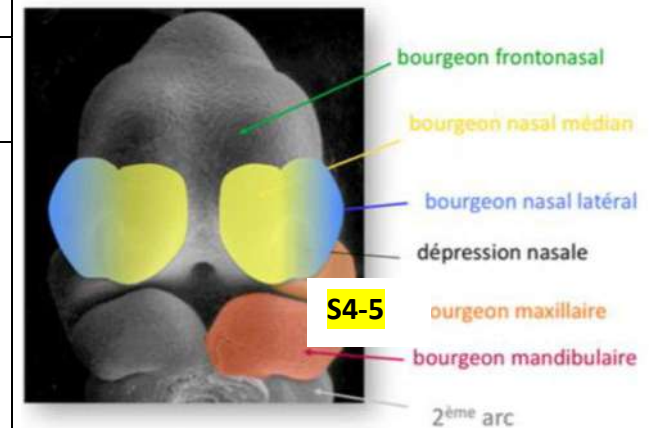
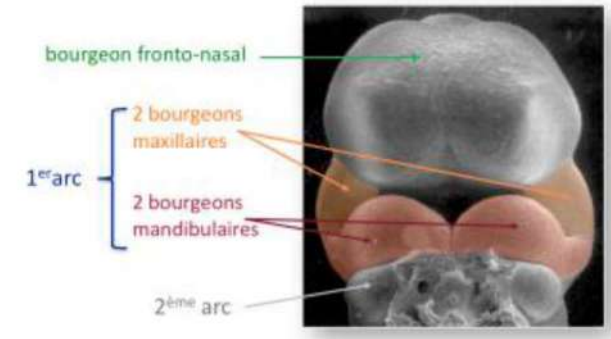
- arcs 1, 2 et 3 visibles
- Fermeture du **neuropore postérieur** (caudal)
- Ebauche du **membre supérieur**
- Fossettes **auditives** (dépressions **otiques**)
- Courbure céphalique et cervicale au niveau de l'encéphale

J28 :

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

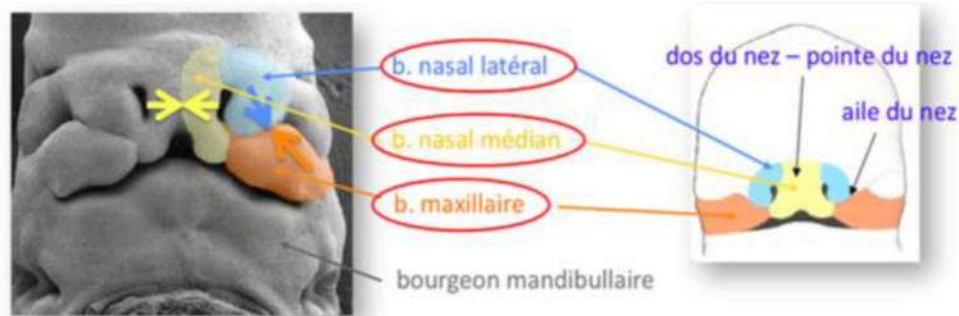
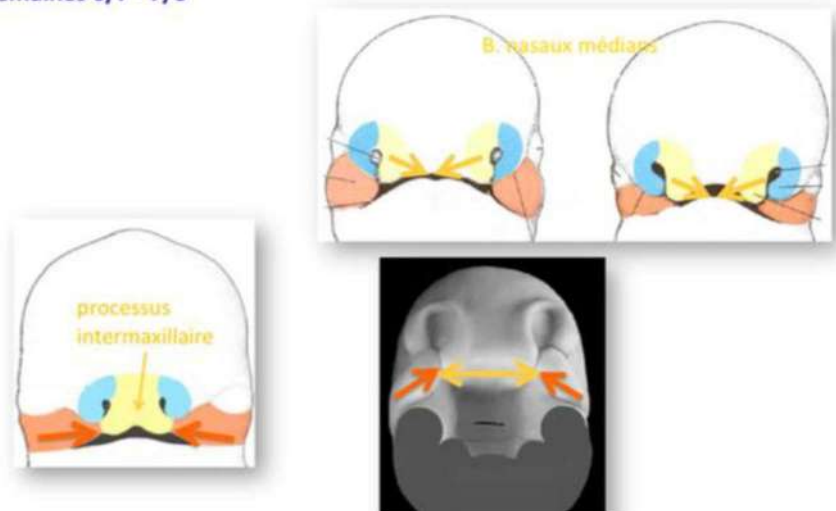


S4-5	<p>La face est mise en place au cours du 2ème mois par le développement et la fusion de 5 bgs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bg frontal ou frontonasal - 2 bgs maxillaires et 2 bgs mandibulaires. <p>Le 1er arc est scindé en bgs maxillaires et mandibulaires</p>
S5	<p>2 épaissements ectoblastiques 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. Les bgs nasaux latéraux fusionnent avec les bgs maxillaires → ailes du nez</p>
S7	<p>Les processus nasaux médians s'étendent vers le bas et les côtés puis fusionnent → processus intermaxillaire.</p> <p>Les bgs maxillaires grandissent pour rencontrer le processus intermaxillaire.</p> <p>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.</p> <p>Les parties latérales des bgs mandibulaires fusionnent avec les bgs maxillaires → partie inf de la joue et limitent l'ouverture de la bouche</p>
S7-10	<p>Étapes de formation du nez</p> <p>Les bgs nasaux latéraux fusionnent avec les bgs maxillaires → ailes du nez</p> <p>Les bgs nasaux médians s'unissent sur la ligne médiane → dos, partie moyenne et la pointe du nez</p>



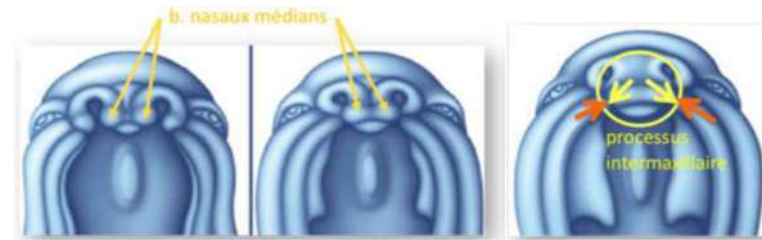
S6-7-8

Semaines 6/7 - 7/8



S7-10

Les bgs nasaux médians fusionnés	→ le processus intermaxillaire → palais laire , partie anté de l'arcade dentaire maxillaire et le philtrum (partie moyenne 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 maxillaire anté + philtrum

➤ FORMATION DES CAVITES NASALES

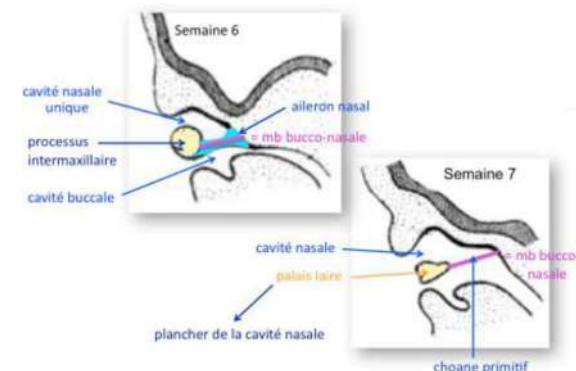
S5-6 : les **dépressions nasales** s'invaginent → **cavité nasale unique** séparée de la **cavité buccale** par une cloison épaisse : l'**aileron nasal** (**S6**)

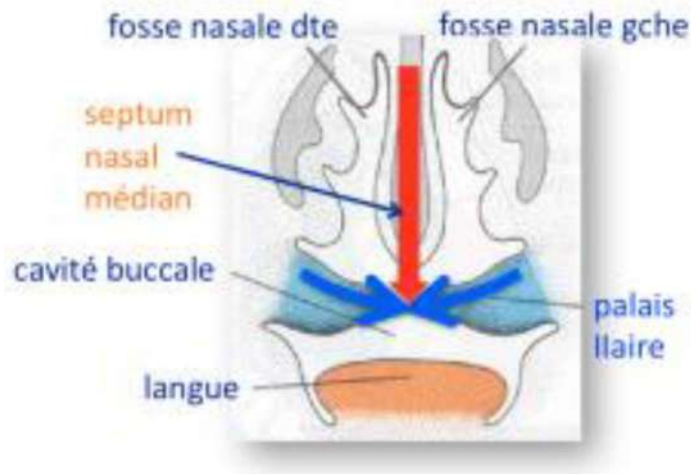
Cet **aileron** s'amincit et forme la **membrane bucco-nasale** qui **disparaît** pour donner le **choane primitif** (**S7**).

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

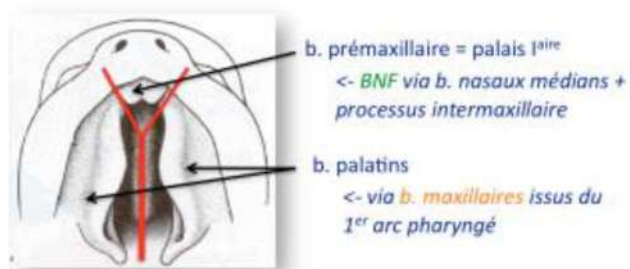
Le palais (véritable toit de la cavité buccale et plancher des cavités nasales) se compose de **2 parties** :

Palais laire	En avant du foramen incisif contenant les 4 incisives maxillaires .
Palais llaire	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 (= palais laire) + 2 bg palatins) :

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

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

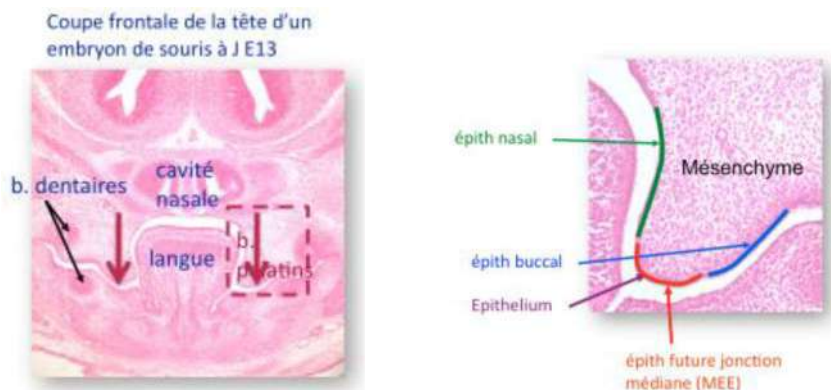


La **fusion** de ces bourgeons implique une jonction (suture) **locale** de leurs épithélia suivie de la **dispersion** de cette barrière épithéliale aboutissant à la continuité du mésenchyme.

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.

➤ Développement du palais IIaire

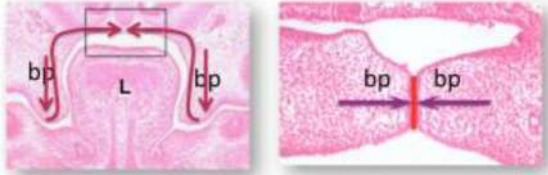
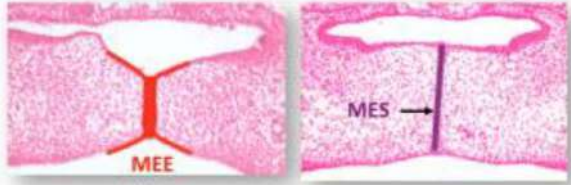

Les **bgs maxillaires** → **bgs palatins** qui se développent verticalement et parallèlement aux faces latérales de la langue



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 Elévation et juxtaposition</p>	<p>Les bgs palatins 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 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 = <i>medial epithelial seam</i>).</p> 
<p>③ Dispersion / fusion</p>	<p>Pour assurer la fusion et la continuité des mésenchymes, les cellules épithéliales doivent <u>se disperser</u> et <u>disparaître</u>.</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 (= transition épithélio mésenchymateuse)**

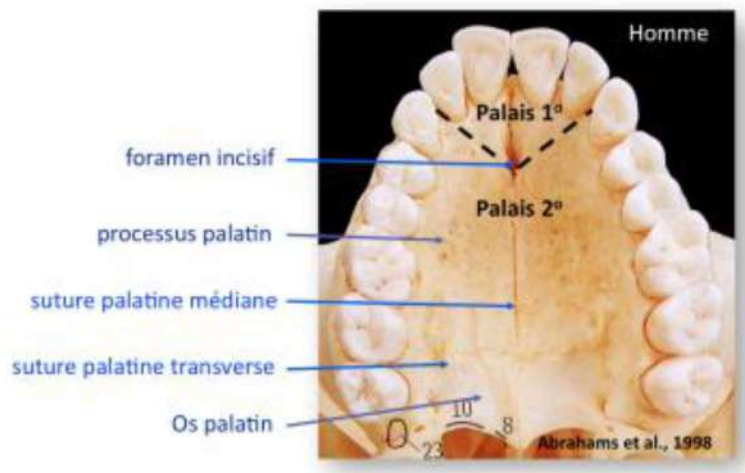
Il semble que les **4 mécanismes** sont **actifs**

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


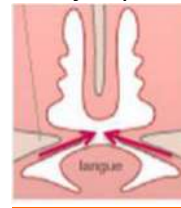
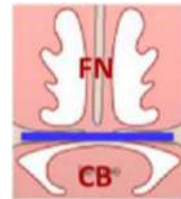
Le **TGF-β3** est indispensable à la dispersion du **MES**, son expression est trouvée dans le MES **avant** et **pendant** la fusion.

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

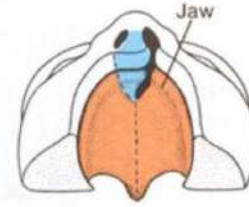
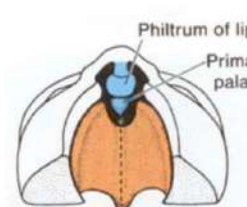
S6-7	Le proc. intermaxillaire (proc. nasaux médiaux) → palais laire
S8-9	<p>Les parois médiales des proc. maxillaires → processus palatins verticaux parallèles aux faces latérales de la langue.</p> 
S9	<p>- Elévation et fusion sur la ligne médian, constitution du palais llaire</p> <p>Fusion du palais laire et llaire 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	<p>Fin de la fusion 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

Fente labiale uni/bilatérale  fente labiale	<p>Que la lèvre sup, c'est une altération de la fusion du bg maxillaire avec le bg nasal médian (proc. intermaxillaire).</p>
Fente labio-alvéolaire (jusqu'au canal palatin anté)	<p>Aussi sur l'arcade dentaire par manque de fusion entre palais laire et llaire</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> fente labio-alvéolaire double fente labio-alvéolaire </div>

Fente palatine	Absence de fusion des proc. palatins , 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

➤ 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 (cranosynostoses, 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 **térogènes** au **1er trimestre de grossesse** (dioxine (pesticide), phénytoïne, tabac, alcool).
 - **nutrition** (vitamine A (excès/déficience), acide folique, cholestérol).
 - **infection**