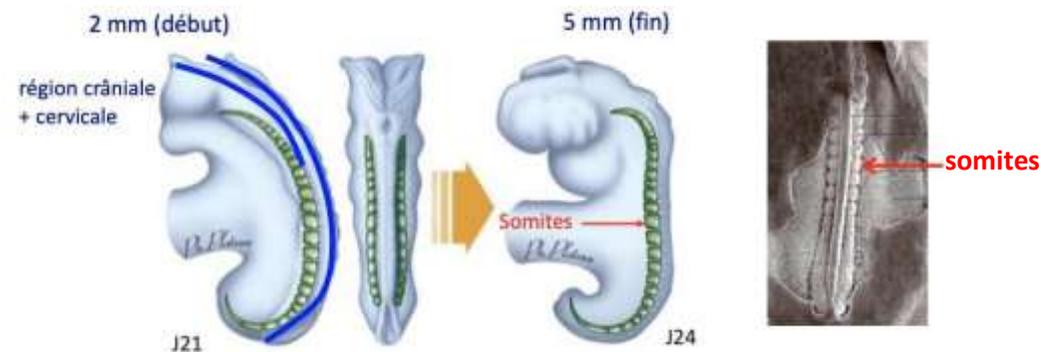


# Formation du squelette cranio-facial

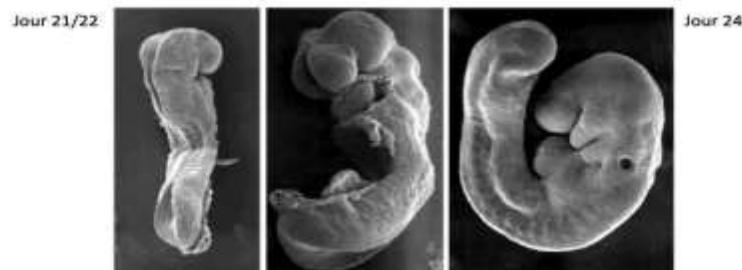
**S4-10** : mise en place de la **cavité buccale** indissociable de la formation des arcs et de leur colonisation par les CCNs (= cellules des crêtes neurales) céphaliques.

**J4** : l'embryon mesure de 2 mm (au début) à 5 mm (à la fin).

Les régions crâniale et cervicale constituent la moitié de la longueur de l'embryon.  
Au début l'embryon est **rectiligne**.



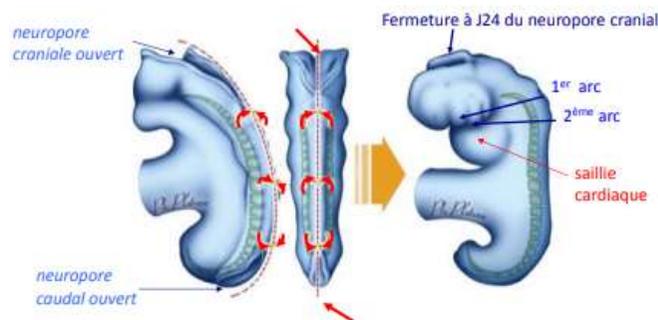
**J20** : le 1er somite apparaît, leur nombre sert à exprimer l'âge de l'embryon jusqu'à la fin de la S4 (28 somites). Les somites forment des saillies nettement visibles à sa surface. Le tube neural est fermé en regard des somites mais est ouvert au niveau des neuropores.



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

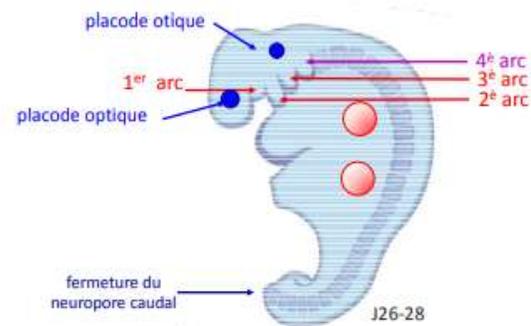
**J24** :

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



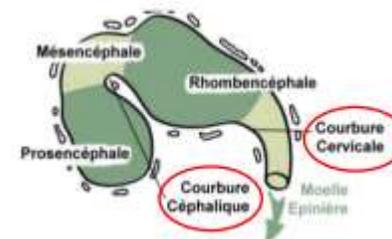
J26 :

- 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 :

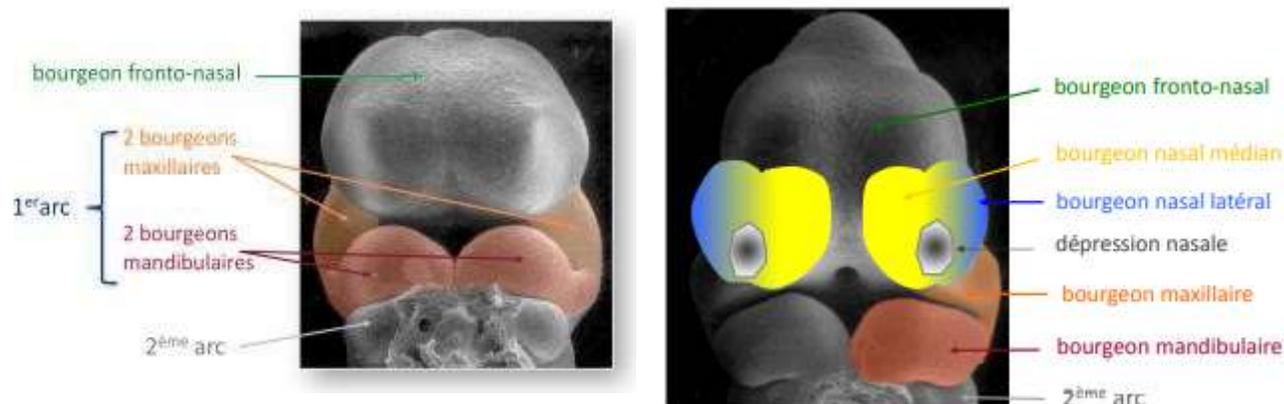
- 4 arcs
- Bourgeons des membres inférieurs
- Paroi ventrale pratiquement achevée
- Placodes optiques (cristallin)

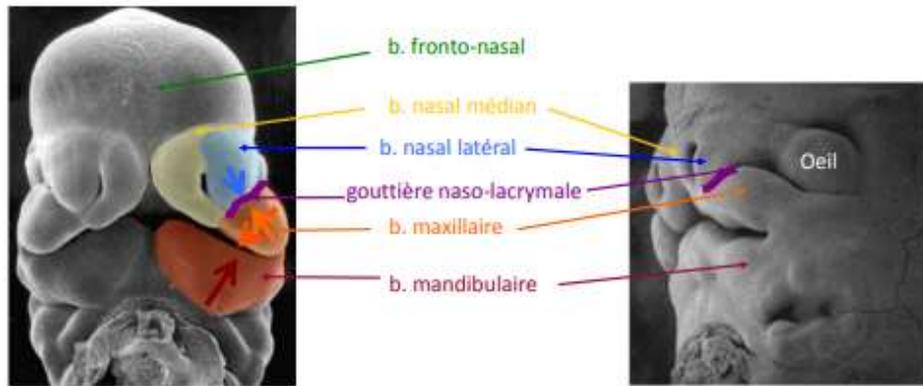


<p><b>S4-5</b></p>	<p>La <b>face</b> est mise en place au cours du <b>2ème mois</b> par le <b>développement</b> et la <b>fusion</b> de <b>5 bourgeons</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 bourgeon frontal = frontonasal</li> <li>- 2 bgs maxillaires</li> <li>- 2 bgs mandibulaires</li> </ul> <p>Le <b>1er arc pharyngé</b> est scindé en bourgeons (bgs) <b>maxillaires</b> et <b>mandibulaires</b></p>
<p><b>S5</b></p>	<p><b>2 épaissements ectoblastiques = placodes olfactives/nasales</b> apparaissent sur les aspects <b>latéraux</b> du bg frontonasal</p>
<p><b>S6</b></p>	<p>L'<b>ectoblaste</b> au centre de chaque placode nasale <b>s'invagine</b> pour former une <b>dépression nasale</b> ce qui divise le bord surélevé en <u>bgs nasaux latéraux</u> (externe) et <u>médians</u> (interne).          Les <b>processus nasaux médians</b> se développent pour s'unir sur la <b>ligne médiane</b>          → <b>partie médiane du nez</b></p>

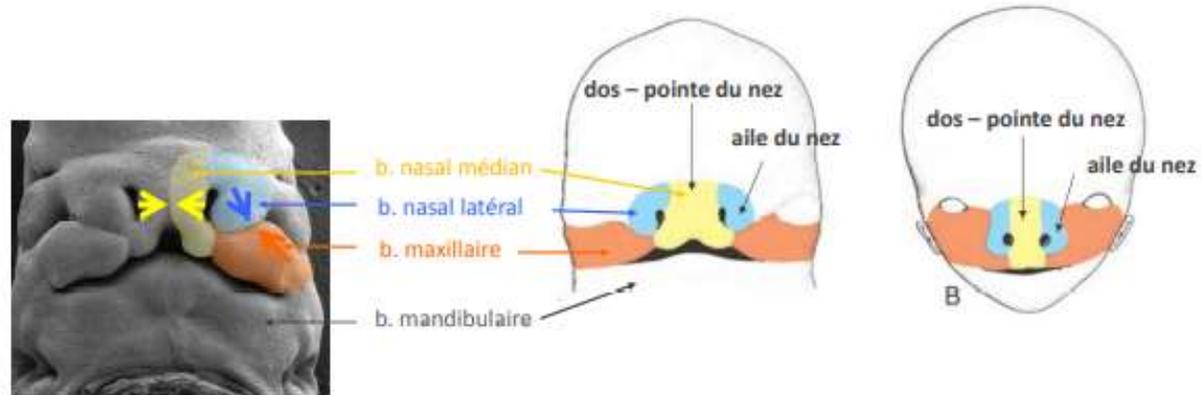
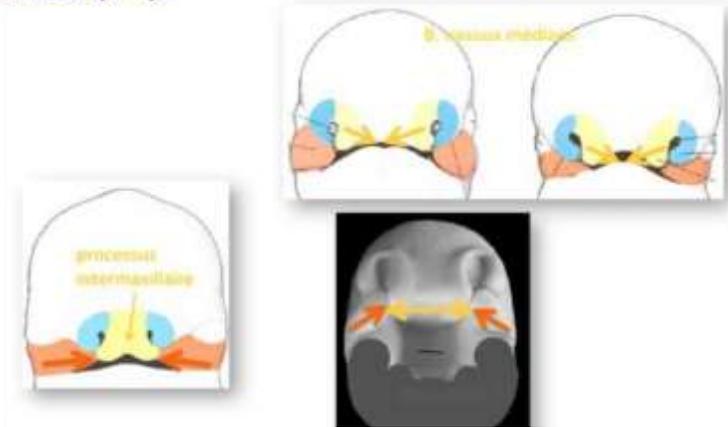
<p><b>S6-7-8</b></p>	<p>Les extrémités <b>latérales des bgs nasaux médians</b> rejoignent les <b>bgs nasaux latéraux</b>.          Les <b>bgs nasaux latéraux</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → <b>ailerons du nez</b></p>
<p><b>S7</b></p>	<p>Les <b>processus nasaux médians</b> s'étendent <u>vers le bas</u> et <u>les côtés</u> puis <u>fusionnent</u> → <b>processus intermaxillaire</b>.</p> <p>Les extrémités des <b>bgs maxillaires</b> grandissent pour rencontrer le <b>processus intermaxillaire</b> et s'unir à lui.</p> <p>La <u>dépression</u> entre le <u>bg nasal latéral</u> et <u>maxillaire</u> = <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> → <b>partie inférieure de la joue</b> et <u>limitent l'ouverture de la bouche</u></p>
<p><b>S7-10</b></p>	<p>Etapes de formation du nez :</p> <p>Les <b>bgs nasaux latéraux</b> fusionnent avec les <b>bgs maxillaires</b> → <b>ailerons du nez</b></p> <p>Les <b>bgs nasaux médians</b> s'unissent sur la <u>ligne médiane</u> → <b>dos, partie moyenne, pointe du nez</b></p>

Ci-dessous, les schémas résumant le développement dans le temps. (Prenez le temps de vraiment regarder les schémas, on a tendance à vouloir les sauter mais c'est important +++ la visualisation !)

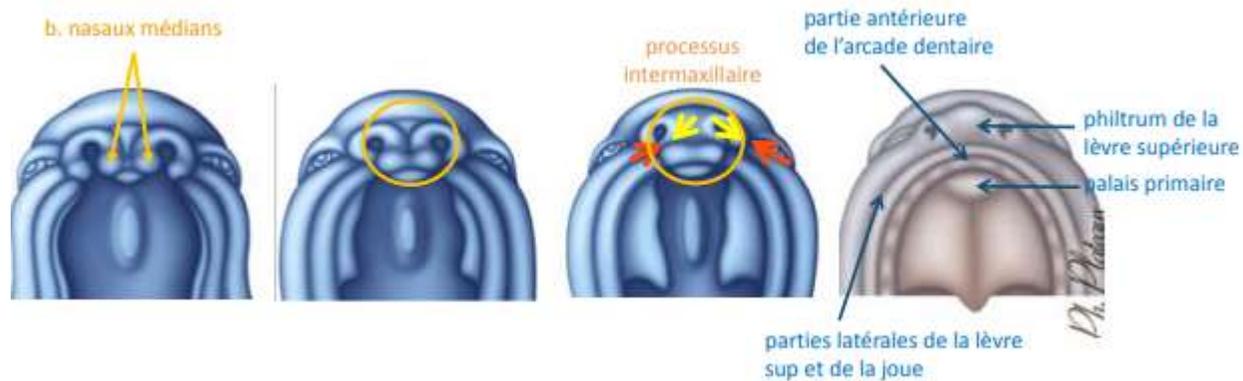




Semaines 6/7 - 7/8



<b>S7-10</b>	Bourgeons nasaux médians fusionnés	→ le processus intermaxillaire → palais primaire, partie antérieure de l'arcade dentaire maxillaire, philtrum (partie moyenne de la lèvre sup)
	Confluence bourgeons maxillaires avec processus intermaxillaire	→ massif latéral de la face → partie latérale de la lèvre sup et la joue



♡ BNF (bourgeon fronto-nasal) → bourgeons nasaux médians → processus intermaxillaire → palais primaire + arcade dentaire maxillaire antérieure + philtrum ♡

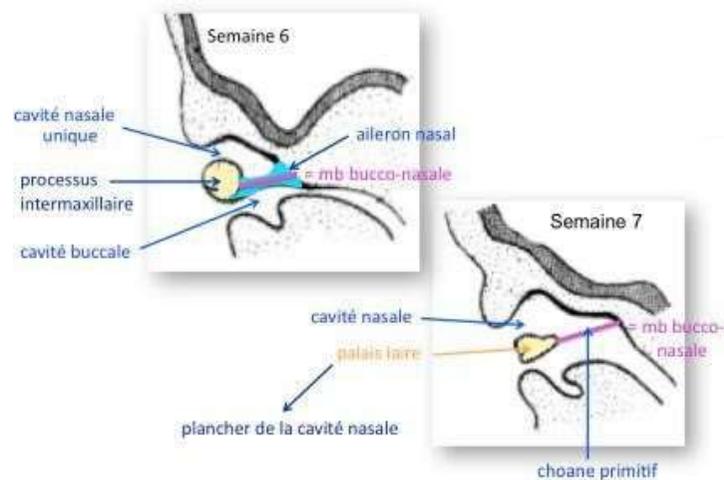
## I/ FORMATION DES CAVITES NASALES

**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 constituer le **choane primitif (S7)**.

Récap ++

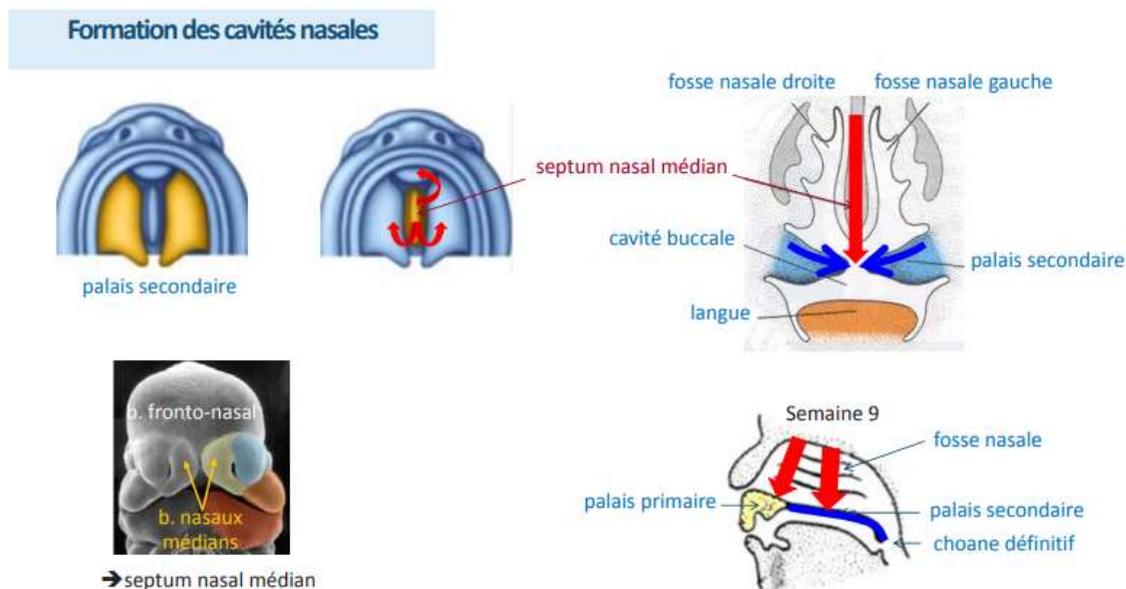
**Aileron nasal (S6) = cloison épaisse → membrane bucco-nasale = cloison mince → choane primitif (S7) = trou**



Le **plancher** de la cavité nasale est limité par le palais primaire issu du bg intermaxillaire.

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

**Bourgeon fronto-nasal + bourgeons nasaux médians → septum nasal médian**



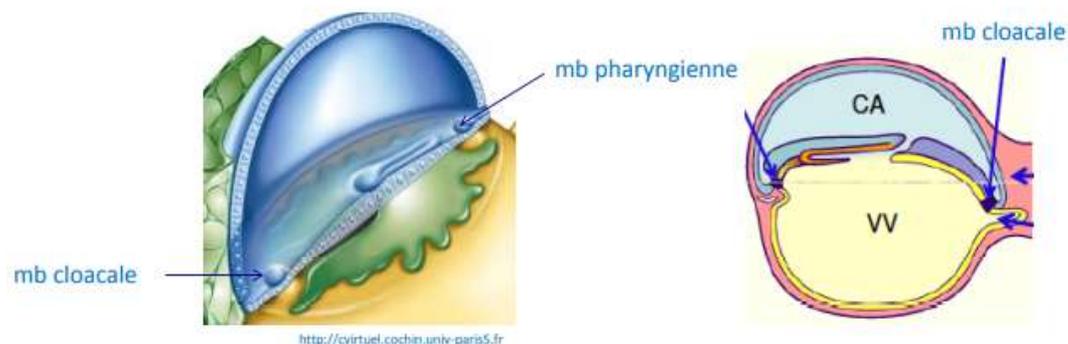
## II/ FORMATION ET OUVERTURES DE LA CAVITE BUCCALE

Rappel embryo ++

Lors de la formation du **mésoderme (S3)**, il persiste 2 zones circulaires d'accolement de l'ectoderme et de l'endoderme :

- membrane pharyngienne ou bucco-pharyngée (coté céphalique)
- membrane cloacale (coté caudal)

Ces membranes deviendront les **2 extrémités de l'intestin primitif**.



La membrane pharyngienne se rompt au **J24** et fait communiquer la cavité buccale primitive avec la partie antérieure (pharyngée) de l'intestin primitif.

**Fin du 1er mois** = l'ébauche de la face est centrée par le stomodeum (= cavité buccale primitive) **limitée** :

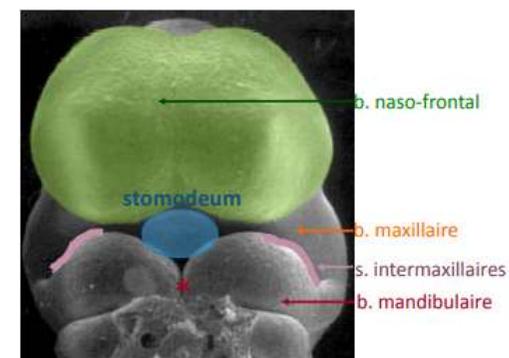
° **En haut** : par l'**extrémité du bourgeon fronto-nasal** qui renferme l'extrémité antérieure du tube neural et forme le **plafond du stomodeum**. Plus tard, la cavité buccale sera limitée dans sa partie **supérieure** par le **palais**.

° **Latéralement** : par les **bgs maxillaires**.

° **En bas** : par les **bgs mandibulaires** qui ont fusionnés dès la **S4** et qui forment le **plancher du stomodeum**. A l'endroit où ils se rejoignent se trouve sur leur partie inférieure une fissure médiane ventrale qui disparaîtra durant la **S5** → **lèvre inférieure**.

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.

### III/ FORMATION DU PALAIS

Le palais est un véritable toit de la cavité buccale et plancher des cavités nasales. Chez les mammifères il participe à l'alimentation, la succion, la déglutition et la phonation.

Il se compose de 2 parties :

Palais primaire	En avant du foramen incisif contenant les 4 incisives maxillaires
Palais secondaire	Palais dur (2/3 ant) : parcours de reliefs = rugae
	Palais mou = voile du palais (1/3 post) : sur son bord se trouve la luette reposant 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 primaire) + 2 bgs palatins) :

<b>Bourgeon frontonasal :</b> → bg nasaux médians → processus intermaxillaire	→ 1 bourgeon prémaxillaire (palais primaire)
Emanations des <b>bourgeons maxillaires</b> (1er arc pharyngé)	→ 2 bourgeons palatins

Ce processus morphogénétique aboutit au cloisonnement du stomodeum (cavité buccale primitive) donnant une cavité buccale définitive avec des fosses nasales.

La fusion de ces bourgeons implique une jonction (suture) locale des épithélia de recouvrement suivi 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



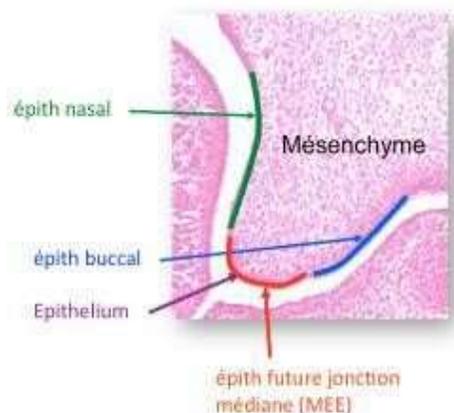
→ à la naissance



b. prémaxillaire = palais 1<sup>ère</sup>  
 <- BNF via b. nasaux médians + processus intermaxillaire  
 b. palatins  
 <- via b. maxillaires issus du 1<sup>er</sup> arc pharyngé

### A) Développement du palais secondaire

Les **bourgeons maxillaires** vont donner les **bourgeons 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 (extrémité du bg, MEE = medial edge epithelium)
- 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 J13 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**.

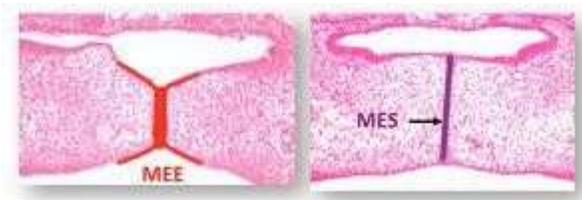
Des reconstructions tridimensionnelles dans le plan sagittal ont établi que des zones limitées d'apoptose apparaissent au sein de la suture épithéliale la divisant en îlots individualisés qui disparaîtront par TEM.

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).

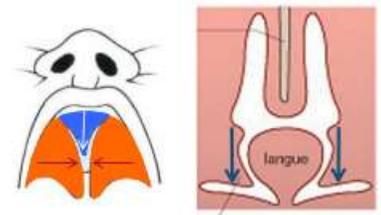
La suture palatine **transverse** sépare le **processus palatin** du **maxillaire** et l'**os palatin**.

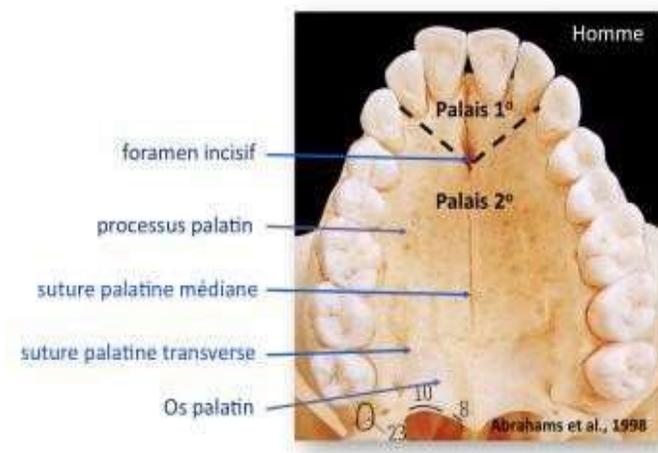
La suture palatine **médiane** sépare les **processus palatins** entre eux.

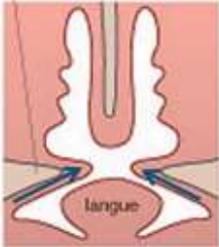
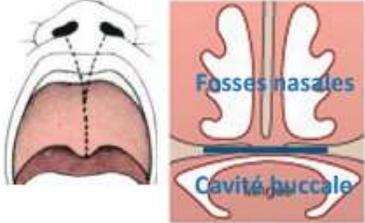
<p><b>1. élévation et juxtaposition</b></p>	<p>Les bgs palatins d'abord verticaux de part et d'autre de la langue (L) se développent, s'élèvent, changent d'orientation en devenant horizontaux et viennent au <b>contact sur la ligne médiane</b>.</p> <div data-bbox="1317 1010 1899 1220" data-label="Image"> </div>
---	---

<p><b>2. Adhésion</b></p>	<p>Les 2 épithélia de recouvrement des bgs palatins (MEE) adhèrent, s'intriquent et forment l'<b>épithélium médian de jonction</b> (= MES = medial epithelial seam).</p> 
<p><b>3. Dispersion/Fusion</b></p>	<p>Pour assurer la fusion et la continuité des mésenchymes, les cellules épithéliales doivent se disperser et disparaître</p> 

**B) Chronologie du développement du palais**

<p>S6-7</p>	<p>Processus intermaxillaire (= processus nasaux médiaux) → <b>palais primaire</b></p> 
-------------	--



<p><b>S8-9</b></p>	<p>Parois médiales des processus maxillaires → <b>processus palatins</b> verticaux parallèles aux faces latérales de la langue.</p> <p>(Faut vraiment essayer de s'imaginer en 3D)</p>	
<p><b>S9</b></p>	<p><b>Élévation et fusion</b> sur la ligne médiane, constitution du palais secondaire. Fusion du palais primaire et secondaire et séparation des fosses nasales de la cavité buccale. Il faut <u>10 jours</u> pour achever la fusion des bgs palatins.</p> <p>La <b>dispersion</b> de l'épithélium de jonction (= MES) est souvent incomplète → <b>restes épithéliaux (= perles d'Epstein)</b> sur la ligne médiane du palais. Cette fusion induit la formation d'une structure équivalente à une suture qui restera active jusqu'à l'âge adulte.</p>	
<p><b>S12</b></p>	<p>Fin de la fusion du palais</p>	

### C) 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.

<p><b>FP isolées, sans FL</b></p>	<p><b>25-30%</b> des fentes (<b>1/3300</b> à <b>1/10000</b> naissances). On retrouve <b>20%</b> de formes <u>héréditaires</u>.</p>
<p><b>FP avec FL (= FLP)</b></p>	<p><b>45%</b> des fentes (<b>1/2000</b> à <b>1/5000</b> naissances).</p>
<p><b>FLP isolées, non syndromiques</b></p>	<p><b>70%</b> des FLP</p>



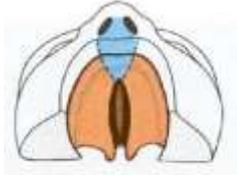
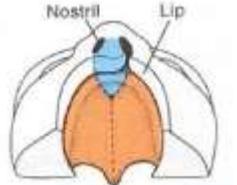
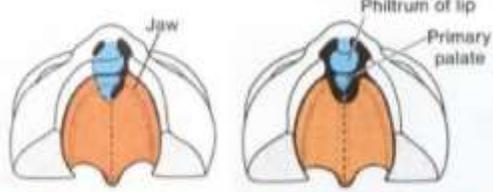
Fente labiale = FL

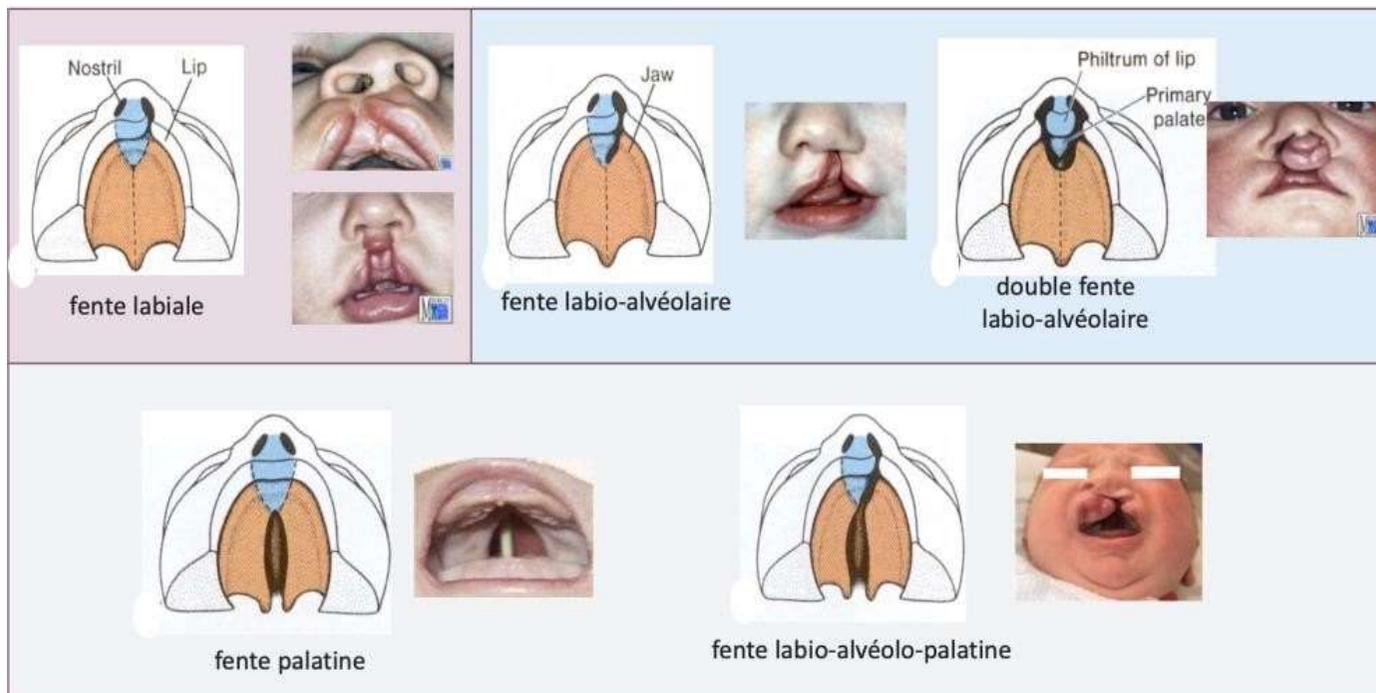


Fente palatine = FP



Fente labio-alvéolo-palatine

<p><b>Fente palatine = FP</b></p>	<p>Absence de fusion des <b>processus palatins</b>. Elle met en communication la <b>cavité buccale</b> avec une seule ou les deux <b>fosses nasales</b></p>	 <p>fente palatine</p>
<p><b>Fente labiale uni/bilatérale</b></p>	<p>N'atteint que la <b>lèvre supérieure ++</b> Altération de la fusion du <b>bourgeon maxillaire</b> avec le <b>bourgeon nasal médian</b> du même côté (= processus intermaxillaire)</p>	 <p>fente labiale</p>
<p><b>Fente labio-alvéolaire</b></p>	<p>Fente allant jusqu'au canal palatin <b>antérieur</b>. Fente labiale qui atteint également <b>l'arcade dentaire</b> par manque de fusion entre <b>palais primaire</b> et <b>secondaire</b></p>	 <p>fente labio-alvéolaire      double fente labio-alvéolaire</p>
<p><b>Fente labio-alvéolo-palatine</b></p>	<p>Association des malformations précédentes = <b>tout</b></p>	 <p>fente labio-palatine</p>



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.

## D) Etiologie des fentes palatines

### GENETIQUE

L'hérédité des fentes est polygénique, multifactorielle

- Syndromique

30% des FL ou FLP font partie de 300 syndromes malformatifs (différents entre eux) 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 tératogènes** au 1er trimestre de grossesse (dioxine (pesticide), phénytoïne, tabac, alcool)
  - **nutrition** (vitamine A (excès/déficience), acide folique, cholestérol).
  - **infection**

## <3 Vous êtes les best !!

*C'est un cours galère je sais, il y a beaucoup de dates, de phénomènes qui se mélangent etc... Apprenez bien tout mais n'apprenez pas bêtement svp. Il faut vraiment essayer de capter l'évolution de chaque structure. Schémas +++ on ne les saute pas (même si je sais que c'est tentant) ! On impasse pas la fin du couuuurs non plus, je vous vois !*

