

SÉANCE DE TRAVAIL

Mercredi 8 décembre 1999

BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT. GÉNÉTIQUE CRANIO-FACIALE.

Roland BENOÎT¹, Ariane BERDAL¹

Les avancées récentes en biologie du développement et en génétique moléculaire dans la sphère cranio-faciale chez l'embryon, le fœtus, puis l'enfant, nous obligent à définir de nouveaux objectifs et à envisager de nouvelles perspectives en odontologie, et plus particulièrement en orthopédie dento-faciale.

Nos objectifs :

- développer les savoirs et les connaissances,
- recenser les gènes responsables du développement et des pathologies,
- modifier les diagnostics étiologiques,
- faire évoluer les concepts servant de base à nos thérapeutiques,
- recenser et envisager des thérapies nouvelles.

De nombreux laboratoires de recherche dans le monde poursuivent ces objectifs sur les différentes structures de l'appareil manducateur. Nous choisissons aujourd'hui de ne traiter que des structures squelettiques.

Historique

Évolution des données génétiques dans le domaine cranio-facial :

- 1960 : les jumeaux se présentent comme le matériel de choix pour la reconnaissance des caractères morphologiques héréditaires au niveau des mâchoires et des dents.

1. De l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

- 1971 : J. Lejeune met en évidence une anomalie de nombre au niveau du chromosome 21, la trisomie 21. Cet "excès d'information" se traduit par une morphogenèse cranio-faciale et par une pathologie caractéristiques.
- 1991 : l'amélogénèse imparfaite trouve son explication dans des anomalies des protéines constitutives de la matrice de l'émail, en particulier au niveau de l'amélogénine.
- 1994 : l'AFM publie la découverte de 179 gènes responsables de maladies génétiques dont les syndromes de Crouzon et Apert pour l'appareil ostéo-articulaire.
- 1995 : le prix Nobel de médecine consacre la découverte des gènes du développement par E.B. Lewis chez la drosophile et par Nuesslein-Volhard et Wieschaus chez la souris (fig. 1).

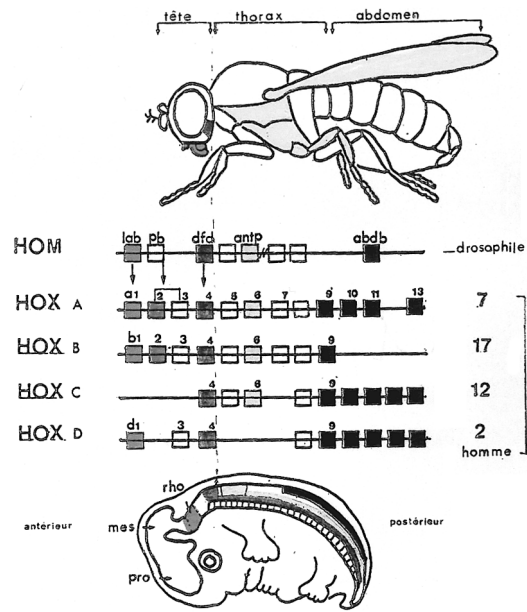


Fig. 1 – Les gènes à homéobox du complexe HOM de la drosophile sont groupés sur un seul chromosome et s'expriment chez la larve à des niveaux et à des moments du développement en rapport avec leur position sur ce chromosome. Chez les mammifères (ex : la souris et l'homme), les gènes homéotiques sont placés sur quatre chromosomes différents et constituent les complexes HOX. Chez l'Homme, ils sont situés sur les chromosomes 7, 17, 12 et 2. Ce schéma montre les homologies entre les gènes homéotiques des complexes HOM et HOX fondées sur la comparaison de la composition des homéoboîtes, les gènes exprimés dans la tête de la drosophile lab, pb sont les premiers transcrits et correspondent aux gènes A1, B1 et D1 chez l'Homme. Expression des gènes HOX dans le tube neural de l'embryon humain ; chez lui la limite antérieure d'expression de ces gènes HOX se situe au niveau le plus antérieur du rhombencéphale.

Les gènes du développement ou gènes homéotiques sont responsables, à partir du 15^e jour de la vie embryonnaire chez l'Homme, de l'acquisition d'une identité positionnelle d'une population cellulaire pour un territoire défini comme l'aile chez la mouche ou la patte et le bras chez les mammifères (fig. 1).

Cette acquisition positionnelle de populations cellulaires se fait dans les territoires du tube neural, les rassemblements cellulaires des crêtes neurales et dans le mésoblaste paraxial. Cette acquisition positionnelle se manifeste jusqu'à une limite antérieure située en avant de la vésicule rhombencéphalique pour les gènes homéotiques chez l'Homme.

Les gènes du développement cranio-facial

Chez l'Homme, dans les 15 à 20 jours qui suivent la fécondation, la forme de la tête et de la face est déterminée. Plusieurs grandes familles de gènes du développement codent dans la majorité des cas pour des facteurs de transcription et sont concernés dans l'établissement des valeurs d'identité positionnelle.

Si les gènes homéotiques HOX interviennent au niveau de la partie vertébrale de l'embryon, d'autres gènes du développement sont responsables de la partie antérieure sensorielle du crâne et de la face. Au-dessus du tube digestif, le système nerveux central projette ses organes des sens : le système olfactif pour l'odorat, la langue pour le goût, le système optique pour la vue, le système otique pour l'ouïe, et sans doute, à l'entrée du tube digestif, la muqueuse buccale antérieure pour la perception du chaud, du froid et de la pression.

Nous entendons par gènes du développement ceux qui interviennent très tôt au début du développement embryonnaire. Ils sont responsables de l'établissement des polarités antéro-postérieures A/P et dorso-ventrales D/V de l'embryon, de la mise en place du plan de la base de la tête et du corps et de la spécification des cellules et des territoires devant donner les différents organes. Au stade de la cellule (ou groupe de cellules), il existe différents niveaux de contrôle génétique du développement : les multiplications cellulaires, les migrations, et l'engagement vers la différenciation. Comme le développement embryonnaire est un processus progressif, les différents gènes impliqués ne peuvent pas être considérés isolément. Leur séquence d'expression dans l'espace et dans le temps est hiérarchisée et interdépendante. Ainsi, la différenciation normale peut ne dépendre que de l'information contenue dans la cellule ou ne se réaliser que par interaction avec les cellules à proximité.

Cependant, si les gènes interviennent de façon extrêmement complexe dans la sphère cranio-faciale, pour une meilleure compréhension, il est nécessaire aujourd'hui de trier ces informations et sans doute de les simplifier pour ensuite les illustrer cliniquement. Ainsi peut-on considérer que la morphogenèse cranio-faciale est sous la dépendance hiérarchique et chronologique des gènes du développement.

Les gènes à homéobox maîtres

15 à 20 jours après la fécondation, les gènes HOX interviennent dans la polarité antéropostérieure de l'embryon. Après 3 semaines, ces gènes HOX établissent en colinéarité antéropostérieure (A/P) une métamérisation ou segmentation provisoire de la plaque puis du tube neural jusqu'à la partie antérieure du rhombencéphale, mettant en place 7 rhombomères. Cette métamérisation détermine ensuite une segmentation des cellules des crêtes neurales qui migreront dans le mésoblaste paraxial des territoires des arcs branchiaux. Chez l'Homme, les gènes HOX sont rassemblés sur 4 chromosomes : 7, 17, 12 et 2 (fig 1 et 2).

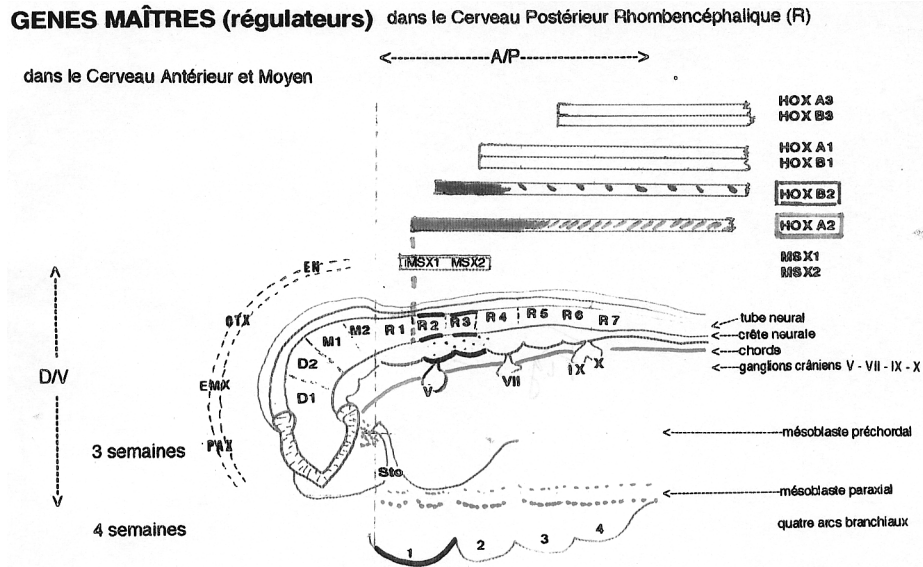


Fig. 2 – Expression A/P des gènes HOX dans le tube neural rhombenchéphalique métamérisé en sept rhombomères (R). Expression D/V des gènes EN, OTX, EMX et PAX dans le cerveau moyen (mésencéphalique) et antérieur (proscéphalique). Neuromères D1 D2, M1 M2.

Les gènes à homéobox divergents

Ce sont les gènes EN, EMX, OTX et PAX, dispersés dans le génome, qui s'expriment dans les régions du tube neural moyen mésencéphalique et antérieur proscéphalique. Ils s'exprimeront ensuite au niveau des crêtes neurales correspondantes et dans le mésoblaste préchordal. Ici la polarité est dorsoventrale (D/V).

Tous ces gènes maîtres et divergents sont responsables de multiplications cellulaires, formation et migration des cellules des crêtes neurales.

Ainsi les gènes HOX A2, HOX B2 sont responsables de ces événements au niveau des rhombomères R2, R3 pour les cellules des crêtes neurales migrant dans le premier arc branchial (fig 2).

Les gènes à homéobox secondaires

A partir de la 6^e semaine chez l'embryon humain, MSX, DLX, GSC codent pour des facteurs de transcription. Leur schéma d'expression constitue un code spatio-temporel définissant des territoires pour les cellules préchondroblastiques, préostéoblastiques et préodontoblastiques (fig. 3).

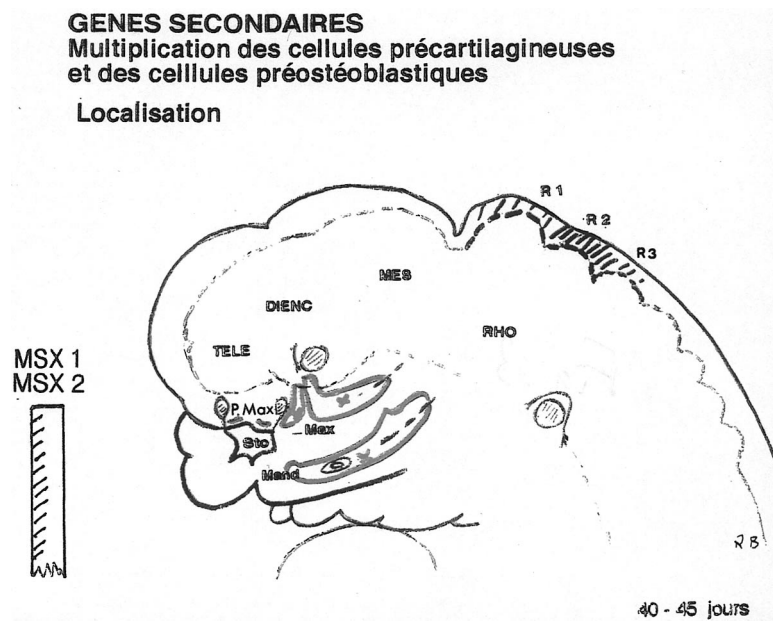


Fig. 3 – Localisation terminale des cellules précartilagineuses et préostéoblastiques pour la mandibule, le maxillaire et le prémaxillaire sous l'expression des gènes MSX1 et MSX2, DLX, GSC.

Notons que chacun de ces territoires est défini par la combinaison de plusieurs homéogènes (HOX et MSX par exemple) qui fonctionnent pendant un temps en parallèle, dans les mêmes rassemblements cellulaires.

Chaque gène homéotique contient une séquence de 180 paires de bases : c'est l'homéoboîte, qui code pour un homéodomaine de 60 acides aminés. Celui-ci constitue un domaine de liaison privilégié avec l'ADN de la cellule à proximité (site de reconnaissance, fig. 4). Ce site de reconnaissance contenu en un domaine protéique est l'élément de base qui est directement impliqué dans la chimie de la cellule.

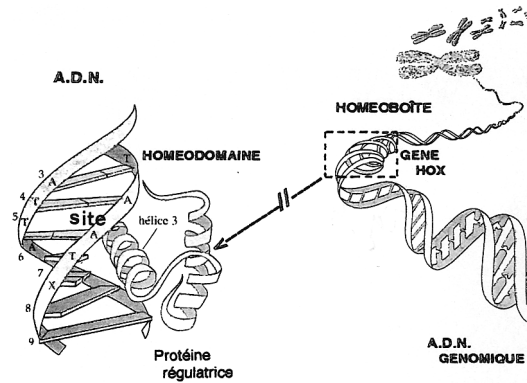


Fig. 4 – Les gènes homéotiques HOX contiennent un segment de 180 paires de bases : l'homéoboîte qui code pour un homéodomaine par laquelle la protéine régulatrice (60 acides aminés) reconnaît un segment d'A.D.N. particulier.

Les gènes de structuration

Les gènes de structuration interagissent avec les gènes à homéobox secondaires et codent pour :

- des facteurs de croissance,
- des récepteurs,
- des ligands,
- des hormones,

pour aboutir à une différenciation tissulaire spécifique.

Nous ne retiendrons ici que les deux premiers facteurs pour illustrer le rôle important du site de reconnaissance entre le récepteur (FGFR) et le facteur de croissance (FGF) (fig. 5).

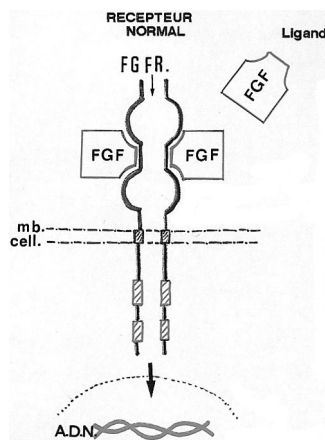


Fig. 5

Les facteurs de croissance sont des molécules agissant à proximité d'une cellule à l'autre, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Ceux-ci sont constitués d'acides aminés possédant une partie intracytoplasmique, une partie transmembranaire, et une partie extracellulaire. C'est dans ces deux dernières parties qu'il peut exister des mutations, aujourd'hui connues, se traduisant par des syndromes malformatifs.

SYNDROMES MALFORMATIFS COMPLEXES DE L'OSSIFICATION : LES CRANIO-FACIO-SYNOSTOSES

Les cranio-facio-synostoses, fusions prématurées des sutures crâniennes et faciales dont la prévalence, en France, est estimée à 1/2000 peuvent être revues sous l'angle de la génétique moléculaire. À la naissance, les sutures crâniennes sont largement ouvertes et restent très actives jusqu'à 3 ans environ, et à un moindre degré jusqu'à l'âge adulte. Lorsque la totalité des sutures crâniennes est intéressée par un processus synostosant, il s'agit d'une cranio-synostose. Si le phénomène s'étend à certaines sutures membraneuses de la face, il s'agit d'une cranio-facio-synostose.

Les cranio-facio-synostoses se rencontrent dans les deux formes cliniques : syndrome de Crouzon et syndrome d'Apert. La découverte en 1994, par Reardon et al., des gènes et mutations, vient alors bousculer les classifications cliniques habituelles de ces deux syndromes. Elle met en évidence la responsabilité des gènes dans la mise en place des récepteurs membranaires, sites de reconnaissance pour les facteurs de croissance.

SYNDROME DE CROUZON

C'est un syndrome malformatif complexe. Il présente une déformation crânienne résultant de la synostose des sutures (fig 6) :

- dans la région occipito-cervicale, l'axe vertébral montre l'incorporation (fusion) (fig. 7) de l'atlas à la région occipitale. Ceci est dû à une perturbation de l'expression des gènes HOX dans la polarité antéro-postérieure de l'embryon et dans la métamérisation.
- on remarque une fusion prématurée des synchondroses de la base du crâne (la synchondrose sphéno-occipitale ne se fermant que vers 20 ans).
- on observe une augmentation d'angulation entre la base du crâne vertébral et la partie antérieure sensorielle. La réduction de cette dernière entraîne un hypodéveloppement du tiers antérieur de la face (fig. 7).
- au niveau du tiers supérieur de la face, il est probable que les interactions entre les gènes homéotiques MSXI, MSX2, DLX et les facteurs de croissance sont perturbés, entraînant des synostoses faciales qui bloquent précocement le développement du maxillaire supérieur (fig. 8).



Fig. 6 – Syndrome de Crouzon. Face de la patiente à l'âge de 15 ans. Craniotomie frontale et dégagement orbitaire à 3 mois. Proéminence oculaire et affaissement de l'étage moyen de la face.



Fig. 7 – Téléradiographie après croissance pubertaire. Déformation de la base du crâne avec la 1^{re} vertèbre soudée à la base occipitale. Classe III squelettique par hypodéveloppement de l'étage moyen de la face.



Fig. 8 – Radiographie panoramique en cours de traitement : anomalie de nombre et de forme des dents maxillaires.

Présentation clinique et thérapeutiques

Une craniotomie a été réalisée à trois mois ainsi qu'une libération des os de la cavité orbitaire. Après consultations et début de traitement dans différents services hospitaliers, la patiente âgée de 16 ans nous est adressée. L'observation clinique confirme le diagnostic de syndrome de Crouzon, avec 16 et 26 retenues, absence de 17, 18 et 28, présence de 38 et 48. Sur la téléradiographie, on remarque des déformations de la base du crâne dans sa partie antérieure et postérieure où la première vertèbre est soudée au basioccipital, et on note une malocclusion de Cl. III. L'extrémité des membres ne présente pas d'anomalies (fig. 9).

Le traitement orthodontique a pour objectif de mettre en place le plus grand nombre de dents possible, avant l'intervention chirurgicale (fig. 10 et 11).



Fig. 9 – Pas de modification squelettique de l'extrémité des membres.



Fig. 10 et 11 – Traitement orthodontique en cours au moment de la prise en charge de la patiente.

L'intervention chirurgicale de type Lefort III avance le massif facial et met en place des greffes osseuses supérieures et inférieures. Elle est complétée par une plastie cranio-frontale et par le comblement des deux fosses temporales par des greffes (fig. 15). Le traitement orthodontique finira par établir des relations interarcades appropriées (fig. 12, 13 et 14).



Fig. 12, 13 – Équilibres des bases squelettiques et des arcades dentaires après traitement orthodontique et chirurgical.



Fig. 14



Fig. 15 – Face de la patiente après traitement.

Mutation des FGFR

Des mutations dans les gènes FGFR2 (chromosome 10q 26) et FGFR3 (chromosome 4q 16) dans le domaine des récepteurs pour les facteurs de croissance osseuse sont ici responsables du syndrome de Crouzon chez cette patiente. Ces mutations expliquent les craniosténoses et à un moindre degré les faciosténoses (fig. 16).

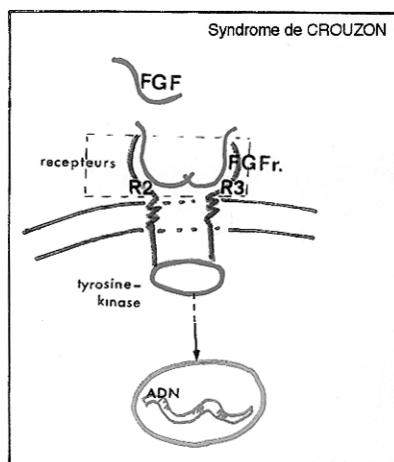


Fig. 16 – Site de reconnaissance muté dans le syndrome de Crouzon.

L'étude comparative de deux radiographies, prises en 1995 et en 1998, met en évidence :

- l'absence de croissance suturale périmaxillaire,
- une croissance alvéolaire en rapport avec le nombre de dents et leur volume radiculaire,
- une croissance condylienne compensatrice d'orientation verticale.

SYNDROME D'APERT

Ce syndrome est caractérisé par une fusion prématurée des sutures associée à des anomalies cérébrales, avec un retard mental, un nez en bec d'oiseau sur un étage moyen facial enfoncé. La syndactylie des mains est totale, les anomalies dentaires nombreuses avec une malocclusion sévère.

Nous nous attacherons à mettre en évidence la responsabilité des gènes de structuration au niveau des sutures et en particulier de la suture sagittale palatine.

Présentation clinique et thérapeutiques

Le jeune patient de 11 ans est envoyé par son chirurgien, le D^r Tessier, pour préparer les arcades dentaires en vue d'une chirurgie de type Lefort (fig. 17). En effet, on constate un hypodéveloppement de l'étage moyen de la face avec absence de l'os nasal (fig. 18). Sur la téléradiographie, nous constatons une déformation antérieure et postérieure de la base du crâne. Nous relevons, en outre, les agénésies de 12, 31, 41, 35, 45, 18 et 28 (fig. 19). Nous constatons des anomalies des extrémités des membres (fig. 20).



Fig. 17 – Syndrome d'Apert. Face du patient à l'âge de 8 ans après craniotomie. Nez en bec d'oiseau, hypodéveloppement de l'étage moyen de la face, lèvre supérieure non fonctionnelle. Déformation antérieure et postérieure de la base du cou.

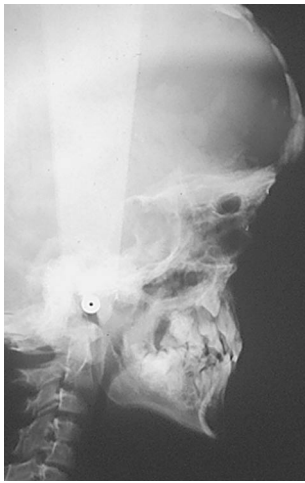


Fig. 18 – Téléradiographie à 8 ans : déformation postérieure et antérieure de la base du crâne.

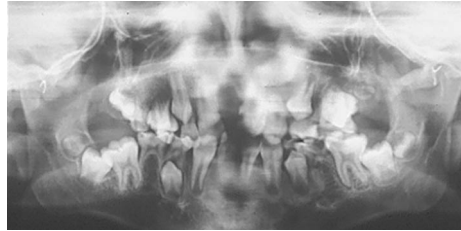


Fig. 19 – Radiographie panoramique à 8 ans : nombreuses anomalies de nombre et de forme des dents au niveau maxillaire et mandibulaire.



Fig. 20 – Anomalie des extrémités des membres. Syndactylie.

Le chirurgien a pratiqué une craniotomie quelques mois après la naissance, puis a réalisé un avancement frontofacial à l'âge de 8 ans. L'alignement orthodontique des arcades se poursuivra pendant 3 ans avec extraction de 22 et 26 malformées (fig. 21, 22, 23, 24, 25). Un nouvel avancement frontofacial sera fait à l'âge de 12 ans. Le chirurgien renoncera à faire une intervention de type Lefort du fait de la pauvreté des os faciaux, car le maxillaire alors avancé ne pourrait trouver une stabilité suffisante. Seule une cranioplastie est faite sur l'os frontal, ainsi qu'une intervention d'assouplissement des lèvres (fig. 26).

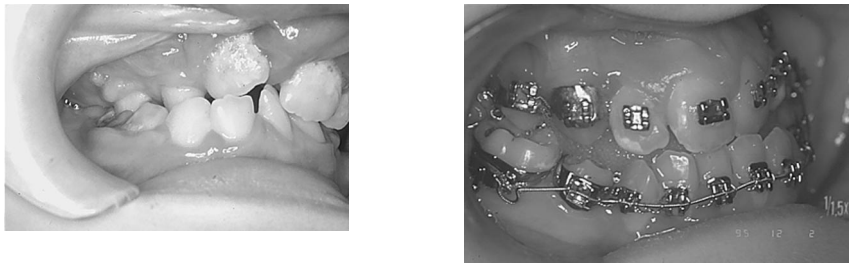


Fig. 21 et 22 – Vues buccales : structures gingivales anormales et freins courts. Forte atrésie du palais.



Fig. 23, 24 et 25 – Rapports interarcades en fin de traitement orthodontique.

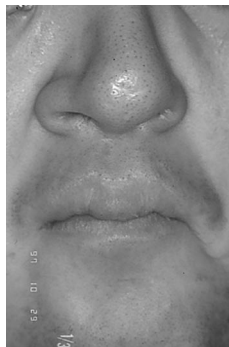


Fig. 26 Vue exobuccale après intervention chirurgicale sur les tissus mous : assouplissement des lèvres.

Mutation de FGFR2

La mutation du gène de FGFR2 localisé sur le chromosome 10q 26 est responsable de ce syndrome, car elle affecte le domaine extracellulaire du récepteur (fig. 27). À l'aide de ces nouvelles données, nous illustrons la morphogenèse normale et pathologique de la suture sagittale du palais secondaire dans le cadre de ce syndrome aboutissant à une synostose précoce.

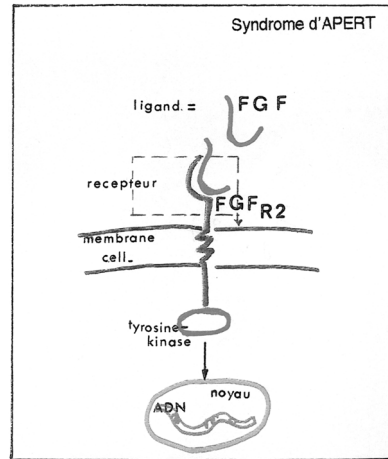


Fig. 27 – Site de reconnaissance muté dans le syndrome d'Apert.

Le développement de l'os de la lame palatine et de sa suture sagittale nécessite une cascade d'interactions émanant des facteurs de transcription des gènes homéotiques MSX1, MSX2 avec des facteurs de croissance et leurs récepteurs membranaires. Chez le fœtus humain, entre 10 et 14 semaines, les gènes MSX1 puis MSX2 s'expriment dans le mésenchyme entre les condensations préostéoblastiques, puis trabéculaires, des fines lames osseuses provenant du corps du maxillaire (fig. 28 et 29). Les facteurs de croissance FGF et BMP, à ce stade, s'expriment à la limite des zones ostéogènes et induisent en retour l'expression des gènes MSX1, MSX2. Ils provoquent, dans l'espace sutural, des multiplications cellulaires préostéoblastiques spécialement pour FGF et une augmentation du volume osseux, jusqu'à 6 mois, pour BMP2 et BMP4 (fig. 29 et 30).

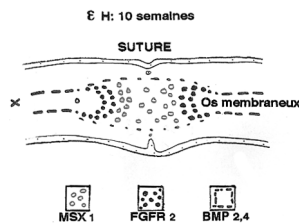


Fig. 28.

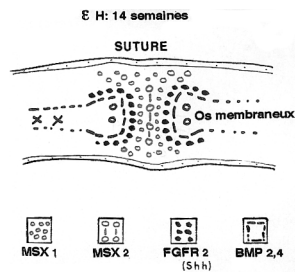


Fig. 29

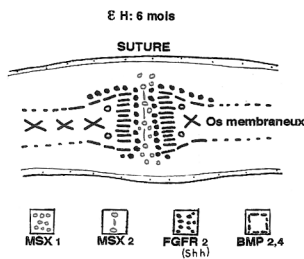


Fig. 30

La mutation des récepteurs FGFR2 face aux facteurs de croissance FGF provoque une activation désordonnée de ces récepteurs. Ainsi, l'augmentation des facteurs de croissance accélère l'expression de MSX1, donc la multiplication des cellules préostéoblastiques et finalement la différenciation des ostéoblastes (fig. 31).

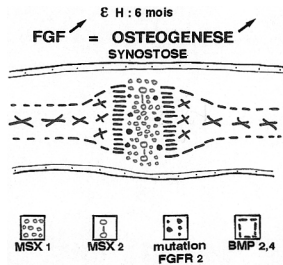


Fig. 31

L'ostéogenèse accélérée provoque, pendant la période fœtale, la fermeture de la suture provoquant une synostose (fig. 32).

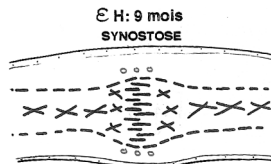


Fig. 32

A la fin du traitement orthodontique, un équilibre acceptable a été établi entre les arcades dentaires.

L'examen des téléradiographies de début et de fin de traitement permet de relever l'absence de croissance suturale périmaxillaire, d'enregistrer une légère croissance alvéolaire en rapport avec le volume dentaire présent et une importante croissance condylienne compensatrice.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – BAILLY-CUIF L. Les gènes du développement. Paris, Nathan, 1995.
- 2 – BENOÎT R. Génétique et développement cranio-facial. *Inf. Dent.* 1996, 16 : 1217-25.
- 3 – BONAVENTURE J., ROUSSEAU F., LEGEAI-MALLET L., BENOIST C., LE MERRER M., MUNNICH A. Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFR) et anomalies héréditaires de l'ossification enchondrale et membranaire. *M/S* 1996, 12 : 44-49.
- 4 – BONCINELLI E. Homeobox genes and disease. *Cur. Opinion Genet.-Develop.* 1997, 7-331-337.
- 5 – COULY G., COLTEY P., LE DOUARIN N. The triple origin of skull in higher vertebrates : A study in quail-chick chimeres. *Develop.* 1993, 117 : 409-429.
- 6 – GILGENKRANTZ S. Les craniosynostoses revues et corrigées par la génétique moléculaire, ou l'irrésistible ascension des récepteurs de facteurs de croissance. *M/S* 1995, 11, 1748-51.
- 7 – JACOB F. L'irrésistible ascension des gènes HOX. *M/S* 1994, 145-148.
- 8 – JACOB F. *La Souris, la Mouche et l'Homme*. Édit. Odile Jacob, Paris, 1997, 237 p.
- 9 – KIM H.J., RICE D., KETTUNEN P., THESLEFF I. FGF, BMP and Shh-mediated signalling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Develop.* 1998, 125, 1241-1251.
- 10 – LE MERRER M. Des anomalies des récepteurs des facteurs de croissance sont responsables de l'achondroplasie et des craniosténoses syndromiques. *Ortho Fr*, 1996, 67, 413-418.
- 11 – LEWIS E.B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978, 276, 365-370.
- 12 – MARK M., CHAMBON and al. Roles of retinoic acid receptors and HOX genes in the patterning of the teeth and the jaw skeleton. *Int. J. Dev. Biol.* 39 : 1995, 11-121.
- 13 – NUSSLEIN-VOLHARD C., WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980, 287, 795-801.
- 14 – QIU M., BULTONE A. and al. Role of the DLX Homeobox Genes in Proximo distal Patterning of the branchial Arches. *Develop. Biol.* 1997, 185, 165-184.

- 15 – REARDON W., WINTER R.M., RUTLAND P. and al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat. Genet.* 9, 1995, 173-176.
- 16 – SHARPE P. Homeobox Genes and Orofacial Development selective Tissue. *Research*, 1995, **32**, 17-25.
- 17 – THESLEFF I., VAAHTOOKARI A., PARTANEN A.M. Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs. *Int. J. Dev. Biol.* : 1995, 35-50.
- 18 – VASTARDIS H., KARIMBUX N., GUTHUA S., SEIDMAN J.C., SEIDMAN Ch. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nature Genetics* 1996, **13**, 417-421.