

Génétique et embryologie dento-crânio-faciale. *Genetics and dento-cranio-facial embryology.*

Mots clés: gènes du développement, cellules des crêtes neurales, coordination, os, dents, muscles, génétique.

Key word: development, cells of neural crest, coordination, bone, teeth, muscles, genetics.

Roland BENOÎT

Depuis le milieu du XX^e siècle, la biologie moléculaire a profondément renouvelé la compréhension du développement embryonnaire. La mise en évidence des gènes du développement, en particulier les gènes HOX et non HOX, a permis de comprendre comment s'organisent la tête, la face et les structures dentaires.

Les cellules des crêtes neurales jouent un rôle central : elles migrent très tôt depuis le tube neural, transportant des informations.

Mais très vite les avancées en biologie moléculaire et génomique ont intégré le domaine des Sciences de la vie et en particulier **la BIOLOGIE du développement.**

La responsabilité des cellules des crêtes neurales laisse aujourd'hui entrevoir des *informations génétiques* qui se propagent, se superposent, s'emboîtent au niveau, des cellules, des tissus, des organes, des systèmes.

Dans le domaine crânio-facial, toutes ces perspectives d'emboîtement aboutissent à une intégration et **coordination** régulées dans un contexte **physiologique.**

A- Morphogénèse crânio-faciale

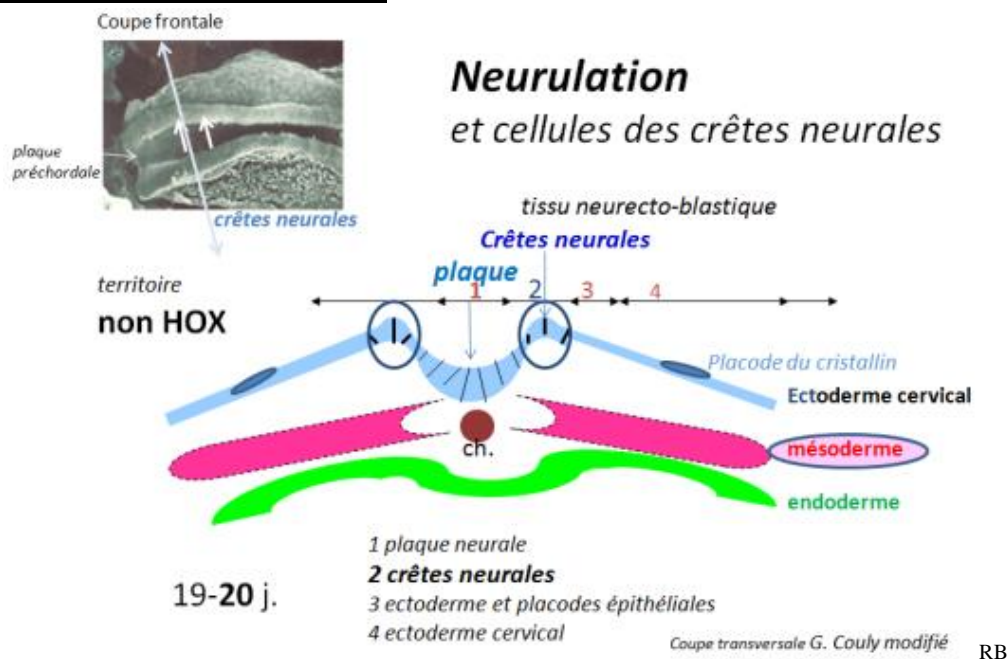


Fig. 1 Plaque neurale

Vers les 19- 21^{ème} jour, l'ectoderme est induit par le mésoderme pour former la **plaque neurale**, puis les **crêtes neurales**.

Les cellules des crêtes neurales migrent ensuite vers les bourgeons faciaux et les arcs branchiaux où elles participent :

- à la mise en place du squelette crânio-facial

- à l'organisation des territoires dentaires
- à la formation des tissus musculaires et nerveux.

Elles interagissent avec les tissus locaux sous l'influence des signaux moléculaires SHH WNT.

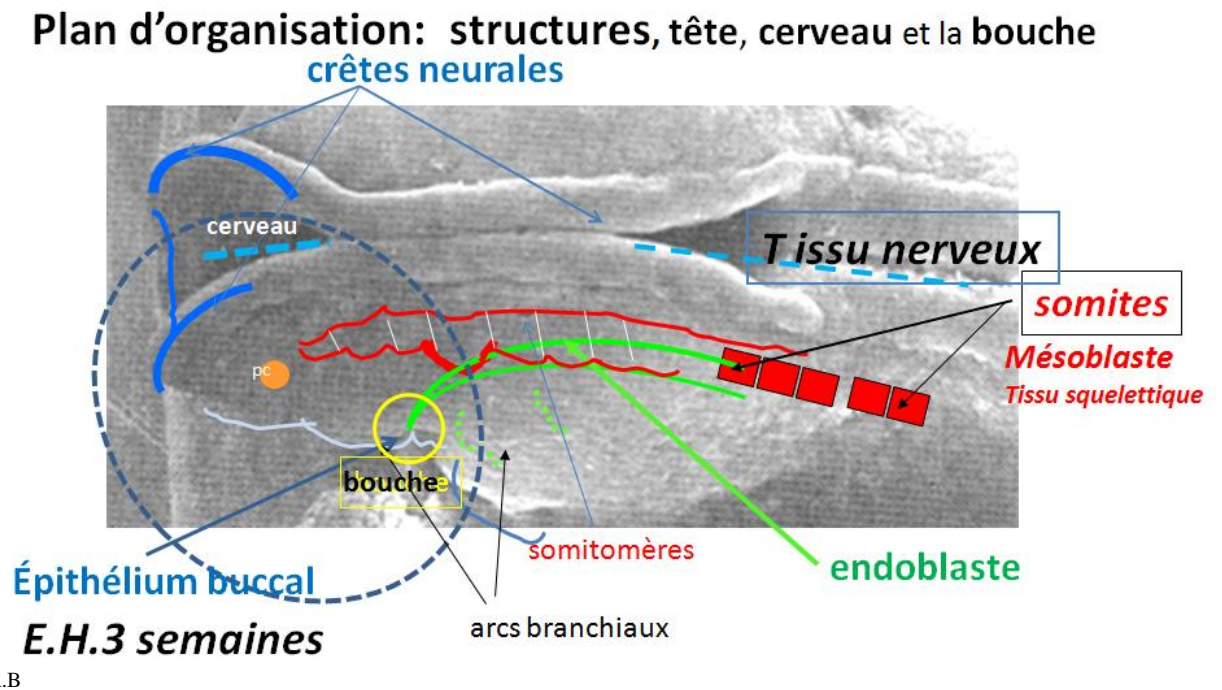


Fig. 2 Gouttière neurale

Historique de l'apparition des gènes

Les gènes du développement ont été présents en plus ou moins grand nombre et sous différentes expressions au cours de l'**Evolution** des premiers êtres vivants. Les duplications de l'ADN et les mutations génétiques du **complexe HOX** ont provoqué chez les premiers vertébrés et par la suite chez les **mammifères**, un changement d'organisation chez l'embryon, le fœtus et chez l'homme. Les mécanismes génétiques qui contrôlent le développement, ont été mis en évidence chez la drosophile. Ces gènes du développement sont apparus il y a -500 000 Ma., au cours de l'Evolution. En 1950, E. LEWIS, dans la continuité de l'embryologie expérimentale, expose les larves de mouches aux RX et obtient des mouches mutantes. Après que les bases moléculaires de la segmentation en champs eussent été établis chez la drosophile, **CH. VAESSELEIN-WOLHARD, E. WIECHAUSS, 1970**, trouvent chez un animal de laboratoire, la souris, **les gènes du développement au nombre de 39, répartis sur 4 chromosomes**. Ce sont les gènes à homéoboîtes (**gènes HOX**). Les gènes homéotiques ou gènes architectes appartiennent à une catégorie de gènes qui commande d'autres gènes.

B- Les gènes de développement

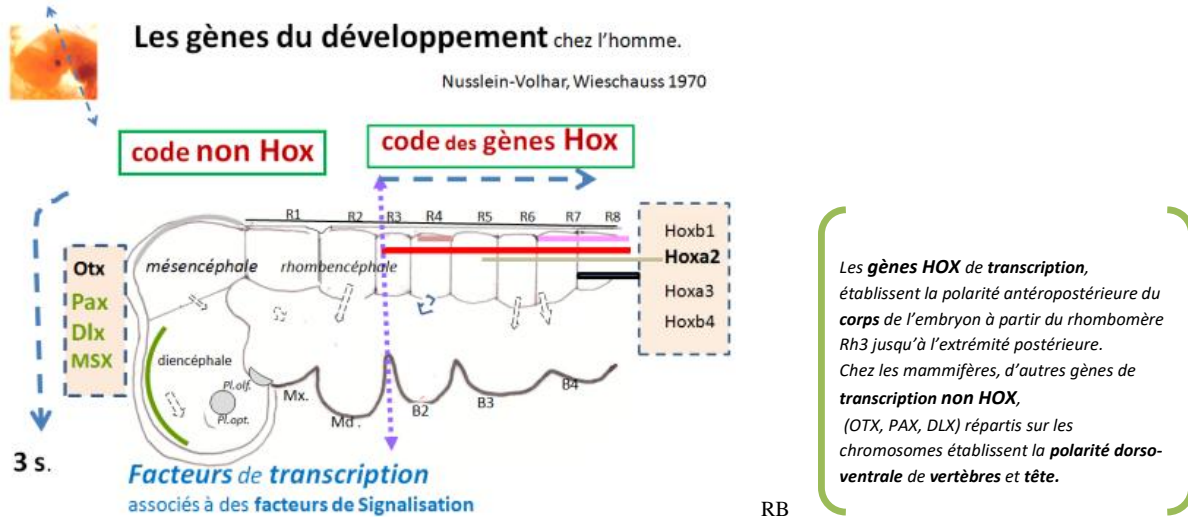


Fig. 3 Les gènes du développement

Les gènes du développement agissent très tôt et structurent l'embryon.

Les gènes du développement ou gènes "architectes" agissent au début de la période embryonnaire. Les plus connus sont les **gènes HOM** chez la drosophile.) **HOX chez les mammifères.**

Les gènes HOX :

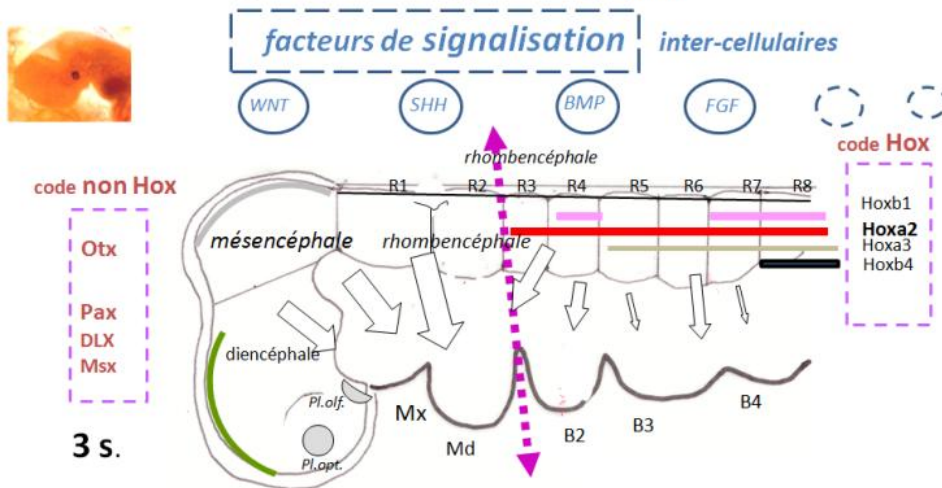
- ils définissent l'axe antéro-postérieur du corps
- chez l'humain, ils sont exprimés dans la région postérieure de la tête, à partir du rhombomère 3
- ils guident l'organisation des arcs branchiaux moyens et postérieurs.

Les gènes HOX exprimés dans la région céphalique humaine : HOXB1, HOXA2, HOXA3, HOXB4.

Chez les mammifères, d'autres gènes codant pour des facteurs de **transcription non HOX**, (OTX, PAX, DLX) répartis sur les chromosomes établissent la **polarité dorso-ventrale** et l'identité de territoire au niveau de la **tête**.

La spécification des cellules pour les territoires de différents organes est aidée par des facteurs de **signalisation** (*Shh, Wnt, BMP, FGF...*).

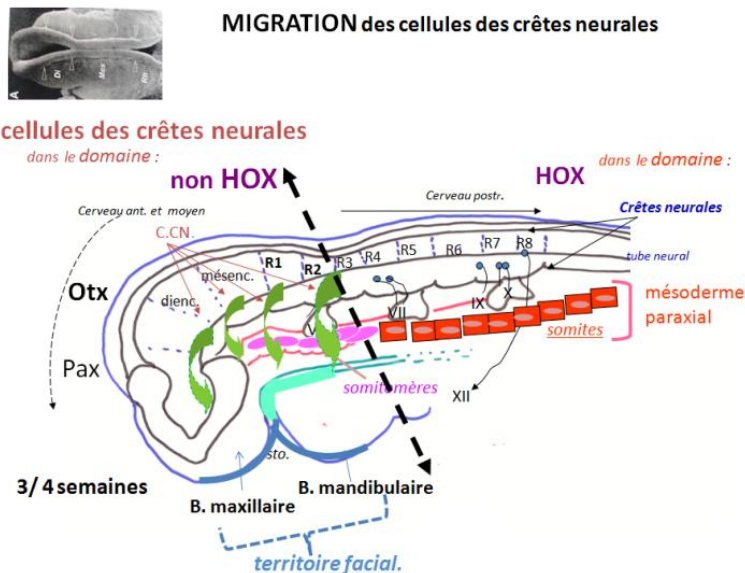
Les gènes du développement et l'homme



RB

Fig. 4 Gènes HOX et gènes non HOX

C- Migration des cellules des crêtes neurales



R.B.

Fig. 5 Cellules des crêtes neurales

Les cellules des crêtes neurales (CCN) migrent rapidement vers

- le bourgeon maxillaire
- le bourgeon mandibulaire
- les arcs branchiaux.

Elles apportent les programmes génétiques nécessaires à

- la différenciation osseuse (ossification membraneuse et cartilagineuse)
- le développement dentaire
- la structuration des muscles masticateurs.

Au cours du développement de l'embryon, du fœtus, de l'enfant, de l'adolescent, les cellules des crêtes neurales diffusent des protéines différentes, plus ou moins importantes, en interactions **coordonnées**, modulées par les facteurs environnementaux, avec des cellules en place, puis des tissus, des organes, des systèmes composites.

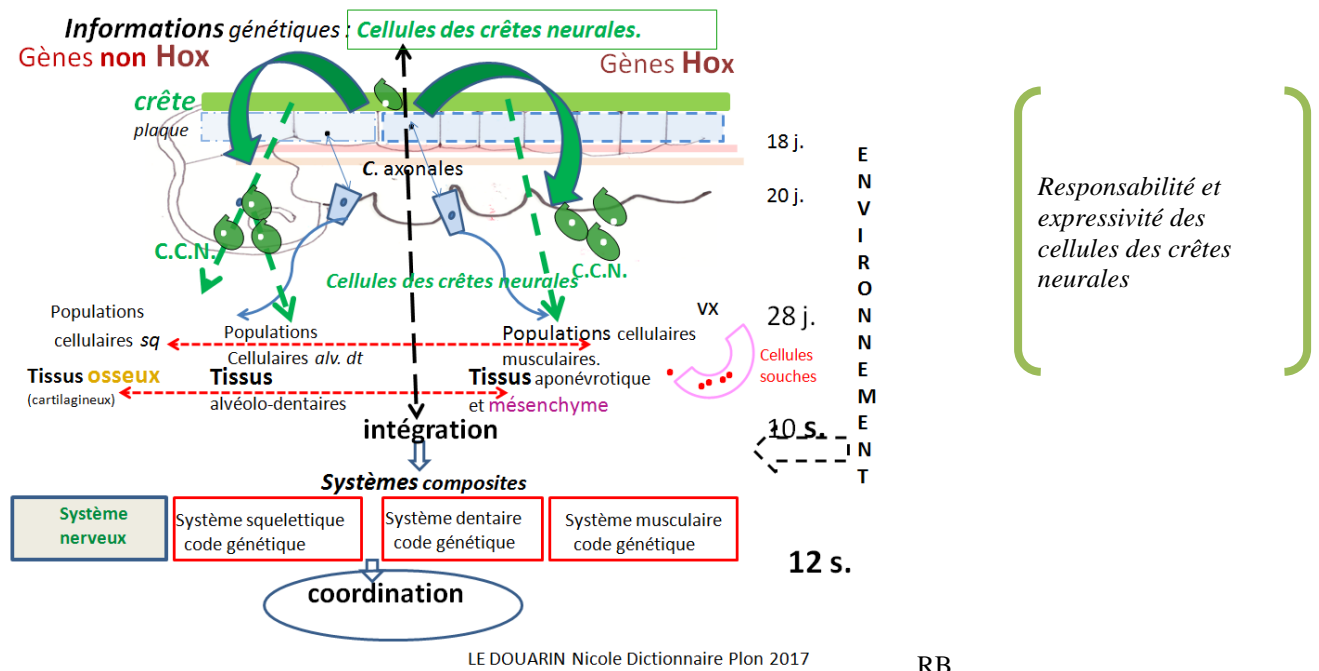


Fig. 6 Mouvements d'INTEGRATION et de COORDINATION

D- Coordinations

Les interactions informatives **génétiques** – **épigénétique** ne sont pas déterminées, mais probables.

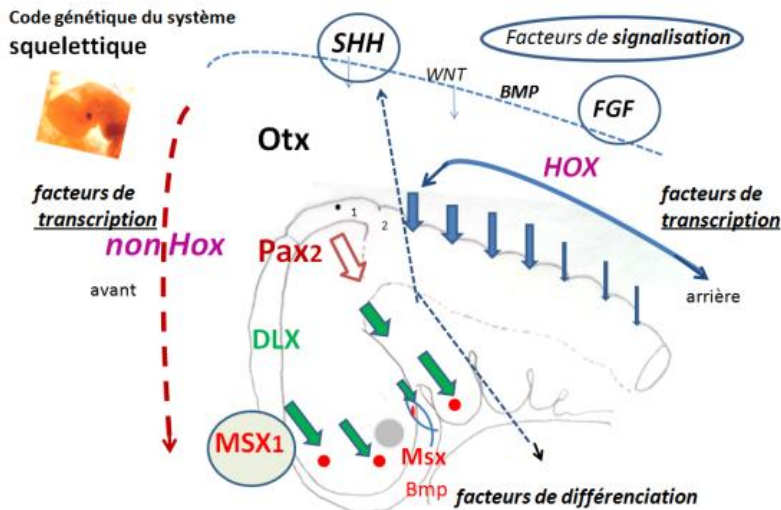
Aujourd'hui, certains modèles biologiques sont assez bien étudiés biologiquement pour espérer recevoir une **étude mathématique**.

Le développement facial dépend d'une intégration puis d'une coordination entre

- **système nerveux**
- **système squelettique**
- **système dentaire**
- **système musculaire.**

Ces systèmes évoluent simultanément sous le contrôle conjugué :

- du génome
- des signaux intercellulaires
- de l'environnement embryonnaire.



Biologie génomique du développement des OS crânio-faciaux

R.B.

Fig. 7 Poursuite génétique des mouvements cellulaires pour les os et les cartilages.

Coordinations
 Au cours du développement de l'embryon, du fœtus, de l'enfant, de l'adolescent, les **cellules des crêtes neurales** diffusent des protéines différentes, plus ou moins importantes en interactions **coordonnées** modulées par les facteurs environnementaux, avec des cellules en place, puis des tissus, des organes, des systèmes composites.

Les gènes HOX codent pour des facteurs de transcription et s'expriment assistés par des gènes de signalisation : Shh, Fgf, Wnt, Bmp.... pour la mise en place de champs, de populations cellulaires, de systèmes composites.

Chez l'embryon humain, dans le neurectoderme postérieur à Rh2, seuls des gènes de transcription Hox sont exprimés : Hoxb1, Hoxa2, Hoxa3, Hoxb 4.

Dans la **partie antérieure** du neurectoderme, jusqu'à Rh2 compris, d'autres gènes codant pour les facteurs de transcription OTX, PAX, DLX, MSX et des molécules de signalisation ont la responsabilité de fournir les informations génétiques spécifiques pour le développement du **cerveau** et des **structures** bucco-crânio-faciales et **en particulier squelettiques**.

E- Les os, les cartilages

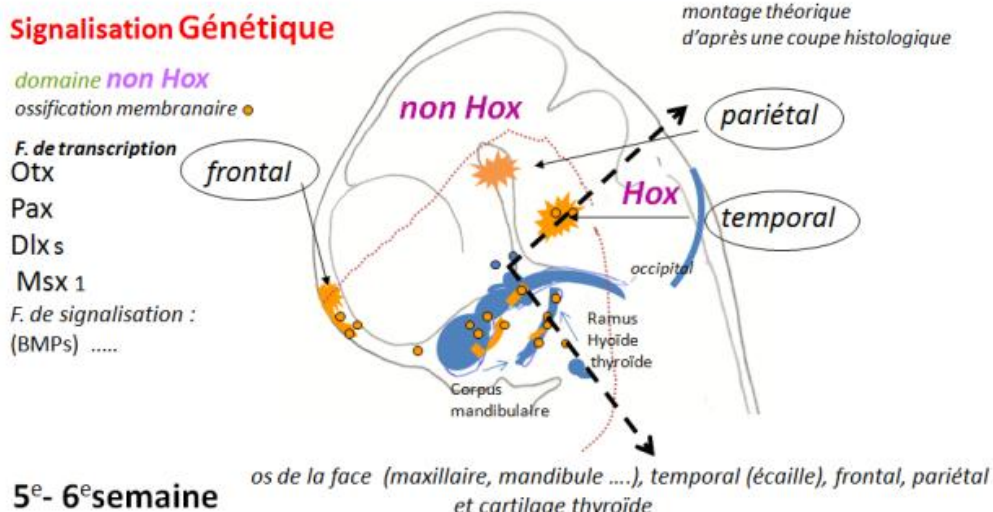


Fig. 8 Informations génétiques

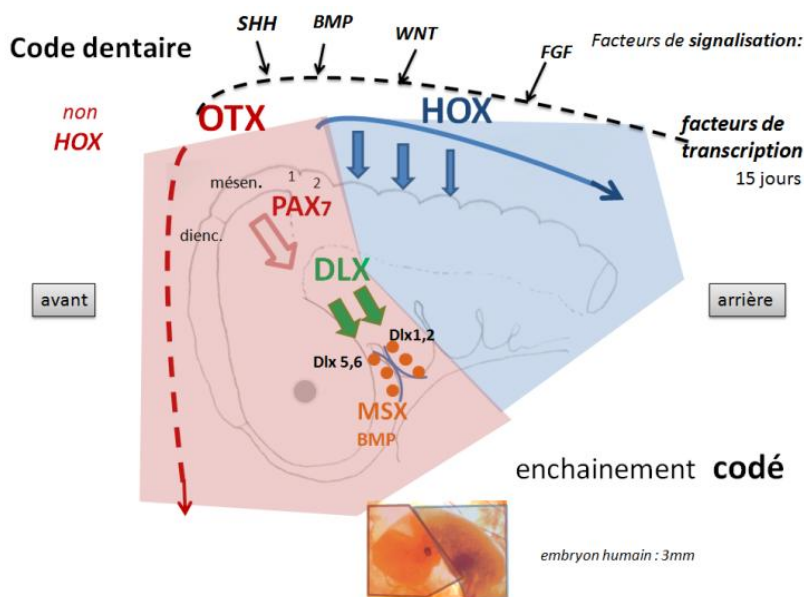
R.B.

Deux types d'ossification coexistent :

- membraneuse (frontal, maxillaire, mandibulaire)
- cartilagineuse (hyoïde, base du crâne)

Les gènes OTX, PAX, DLX et MSX régulent l'ossification antérieure (non HOX). Les territoires postérieurs, eux, sont sous l'influence des gènes HOX.

F- Les dents



La génétique des champs morphogénétiques détermine 3 champs :

- Incisives
- Prémolo-molaires
- Canin

et considération des fins de champs.

R.B.

Fig. 9 Informations GENETIQUES dans le développement dentaire.

Le développement de la dent repose sur l'interaction entre :

- l'ectoderme oral
- le mésenchyme dérivé des crêtes neurales.

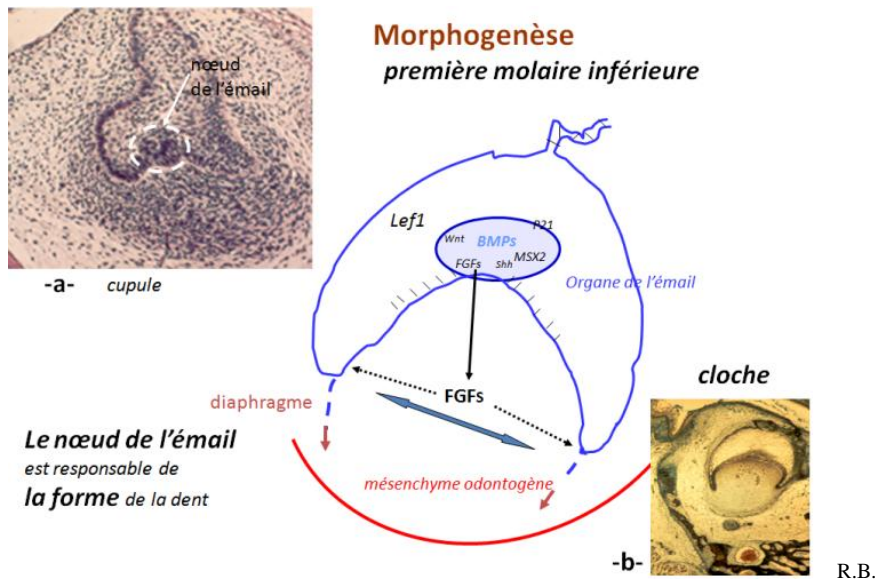


Fig. 10 développement du germe dentaire

Morphogenèse coronaire cuspidienne

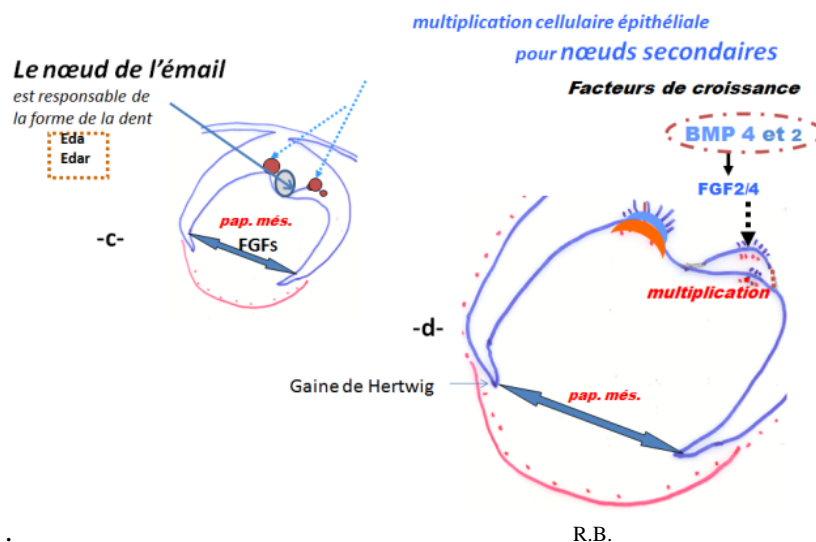


Fig. 11 INFORMATIONS GENETIQUES des arcades dentaires

Le noeud de l'émail est la structure clé qui contrôle :

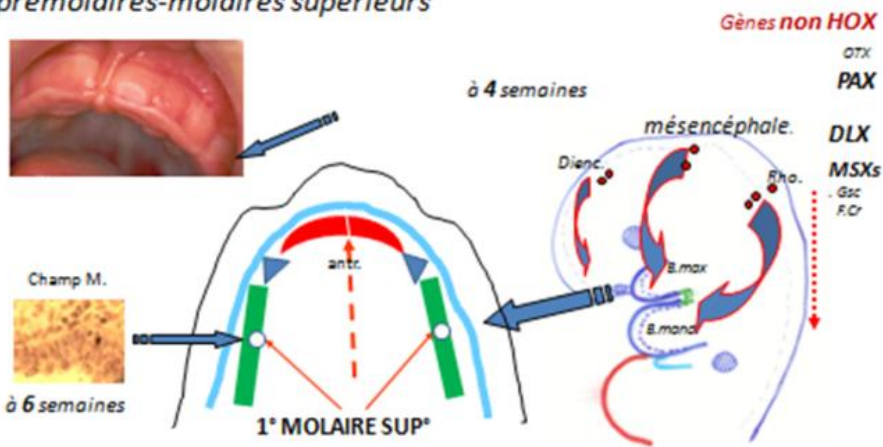
- la forme de la couronne
- la position et le nombre de cuspides.

Il fonctionne grâce à des signaux FGF, BMP, WNT, SHH...

La formation de l'ébauche dentaire est dirigée par le noeud de l'émail, pour déterminer les différentes cuspides.

Fig 10 et 11

Génétique des champs molaires
morphogénèse des champs masticateurs
 prémolaires-molaires supérieures

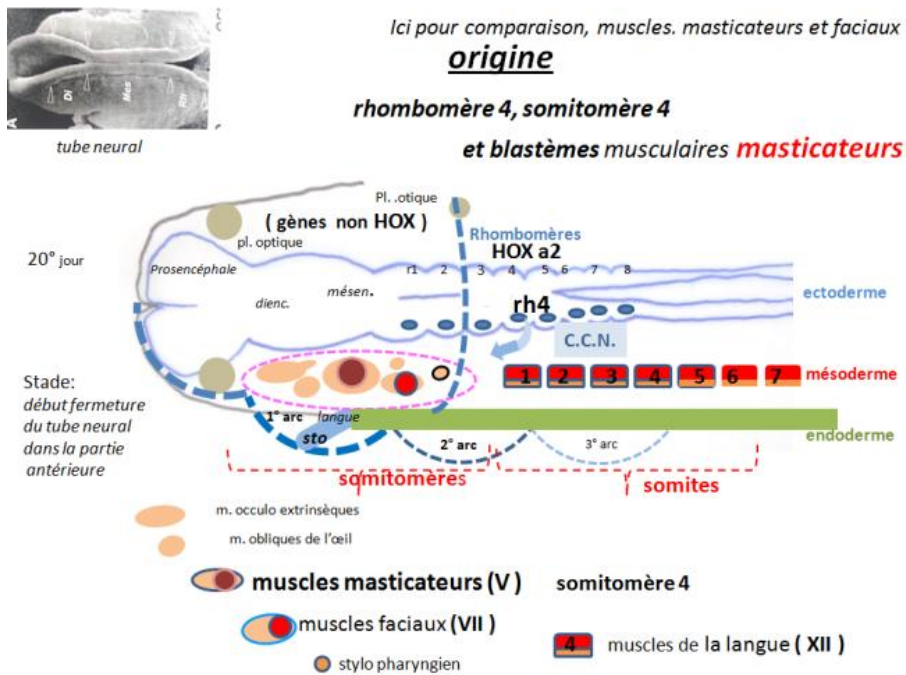


Par des travaux à l'INSERM, nous avons mis en évidence l'influence des troncs nerveux et la vascularisation pour la différenciation des cellules musculaires.

R.B.
 Fig. 12 les champs morphogénétiques, fin de série

Etablissement de la polarisation proximo-distale des Cellules des Crêtes Neurales (C.C.N.) par **DLX 1,2** dans les champs molaires.

G- les muscles

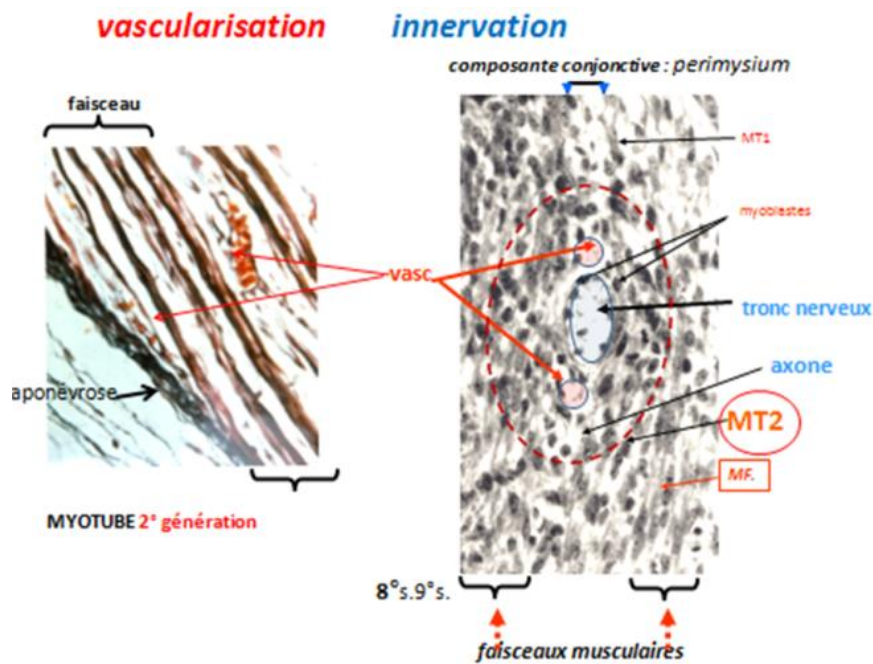


R.B.
 Fig. 13 INFORMATIONS GENETIQUES du système MUSCULAIRE

Les muscles masticateurs proviennent du somitomère 4, avec participation des CCN issues du rhombomère 4.

- HOX A2 accompagne la migration des CCN
- PAX3 influence la différenciation musculaire
- TCOF1 assure la maintenance et survie des CCN.

Les troncs nerveux et la vascularisation participent ensuite à la différenciation terminale des fibres musculaires.



RB

Fig. 14 Interactions de différentes cellules

Tous ces éléments structuraux doivent être coordonnés pour un bon fonctionnement. L'équilibre vertébral participe à cet équilibre crânio-facial.

Bibliographie

1. R. BENOÎT, M. LEMIRE, C.PELLERIN Embryologie dentaire. Introduction à la Biologie du Développement. Ed. Prélat. 1979.
2. BENOÎT R., BAUDOIN A. INSERM. Morphometric investigation of myotubes formation in rabbit embryo medialpterygoid muscle. J.Dental Res. 1996, 75, 10, 1798-1804.
3. BENOÎT R. Ontogenèse et Génétique des structures osseuses vertébro-crânio-faciales. Biom. Hum. et Antropol. 2008, 26,1-2, 107-116.
4. BENOÎT R. De la face au visage. Ed Benoît 2012, 258p.
5. BLOCH-ZUPAN Agnès. Agénésies dentaires : du diagnostic moléculaire à la prise en charge pluridisciplinaire. L'Orthodontie Française Vol 97, n°1, 2026-03-01
6. BYLOFF F., TALVAT O. Syndrome de Goldenhar : étiologie, symptômes et croissance. Revue ODF, n°58-2, 2024.

7. CHANGEUX JP. L'homme neuronal 30 ans après. 2016, Ed. rue d'Ulm Presse Ecole normale supérieure.
8. CHARRIER JB., CREUZET S. Embryologie de la face et dysplasies oto-mandibulaires 2007, Orthodontie Française. 2007; 78(1):7-24
9. COULY G., GITTION Y. Développement céphalique 2012, Ed. EDP.
10. FLEURY V. Les tourbillons de la vie une histoire de nos origines Ed. Fayard 2017
11. HEYER E. L'odyssée des gènes 2020 Ed. Flammarion 382p.
12. KHONSARI RH A mathematical model for mechano transduction. 2013, Ed HAL id hal, 00709484.
13. LE DOUARIN N. Dictionnaire amoureux de la vie. 2017 Ed Plon 798p.
14. MINOUX M., RIJLI FM Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. Development 2010 Aug; 137 (16): 2605-21. Doi: 10.1242/dev.040048.PMID: 20663816
15. MORIN Edgar Cheminer vers l'essentiel Ed Albin Michel 249p.
16. PROCHIANTZ A. Singe toi-même. 2019. Ed O. Jacob, 331p.
17. WODAA. , N'GOM P.I. Influence de la mastication sur la santé. Université d'Auvergne 1999.
18. YUAN Y, LOH YE, HAN X, FENG J, HO TV, HE J, JING J, GROFF K, WU A, CHAI Y. Spatiotemporal cellular movement and fate decisions during first pharyngeal arch morphogenesis. Sci Adv 2020 Dec.

Roland BENOÎT

41 Route de Doulaincourt 52300 DONJEUX France 06 81 09 99 42 rolandbenoit1@free.fr