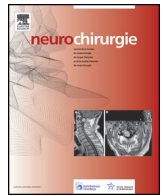




Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)


Les craniosténoses: état de l'Art en 2019

# Développement et croissance de la voûte du crâne

## Development and growth of the vault of the skull

M. Catala<sup>a,\*</sup>, R.H. Khonsari<sup>b</sup>, G. Paternoster<sup>c</sup>, É. Arnaud<sup>d</sup>
<sup>a</sup> UMR biologie du développement (Sorbonne université, CNRS, Inserm, IBPS), Sorbonne université (site Pierre-et-Marie-Curie), 9, quai Saint-Bernard, bâtiment C, 75252 Paris cedex 05, France

<sup>b</sup> Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique, centre de référence maladies rares MAFACE, filière maladies rares CRANIOST, université Sorbonne Paris Cité, université Paris Descartes, hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>c</sup> Service de neurochirurgie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>d</sup> 34, avenue d'Eylau, Paris, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 juillet 2019

Reçu sous la forme révisée

le 20 septembre 2019

Accepté le 21 septembre 2019

Disponible sur Internet le 3 octobre 2019

Keywords:

Mesoderm

Neural crest

Suture

Cell interactions

Craniosynostosis

### ABSTRACT

The vault of the skull is a region of the neurocranium formed by a process of membranous ossification. It consists of several bones: frontal bone, parietal bone, squamous part of the temporal bone, *lamina ascendens* of the sphenoid, and interparietal bone. The embryological origin of the bones of the skull vault is still the subject of controversy. This can be explained by the different animal models used for these purposes, but also by the various techniques applied to this problem. At all events, it seems that the cells of the neural crest generate some of the bones of the vault and that the others are derived from the mesoderm. This uncertainty should lead readers to be extremely cautious before using the presumptive maps published in the literature. Several tissues interact with osteo-progenitor cells: neural tube, surface ectoderm and dura mater. Analysis of genes in which mutations lead to abnormalities of the skull vault has partly revealed the molecular interactions. These are very complex and are the field of very numerous experimental investigations. In the relatively near future, we can hope to discover some of the molecular networks leading to the formation of these bony structures.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### RÉSUMÉ

La voûte du crâne est la région du neurocrâne qui se forme selon un processus d'ossification membraneuse. Elle est constituée de plusieurs os : os frontal, pariétal, écaille de l'os temporal, *lamina ascendens* du sphénoïde et os interpariétal. L'origine embryologique des os de la voûte du crâne est encore le sujet de controverses. Ceci peut s'expliquer par les différents modèles animaux utilisés à ces fins mais aussi du fait des techniques variées appliquées à ce problème. Quoi qu'il en soit, il semble que les cellules de la crête neurale génèrent certains des os de la voûte et que les autres os sont dérivés du mésoderme. Cette incertitude doit conduire les lecteurs à la plus grande prudence avant d'utiliser les cartographies présumptives publiées dans la littérature. Plusieurs tissus interagissent avec les cellules ostéoprogénitrices : tube neural, ectoderme de surface et dure-mère. L'analyse des gènes dont les mutations entraînent des anomalies de la voûte du crâne a conduit à soulever partiellement le voile des interactions moléculaires. Celles-ci sont très complexes et sont le champ d'investigations expérimentales très nombreuses. Dans un avenir relativement proche, on peut espérer connaître certains des réseaux moléculaires conduisant à la formation de ces structures osseuses.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés :

Mésoderme

Crête neurale

Suture

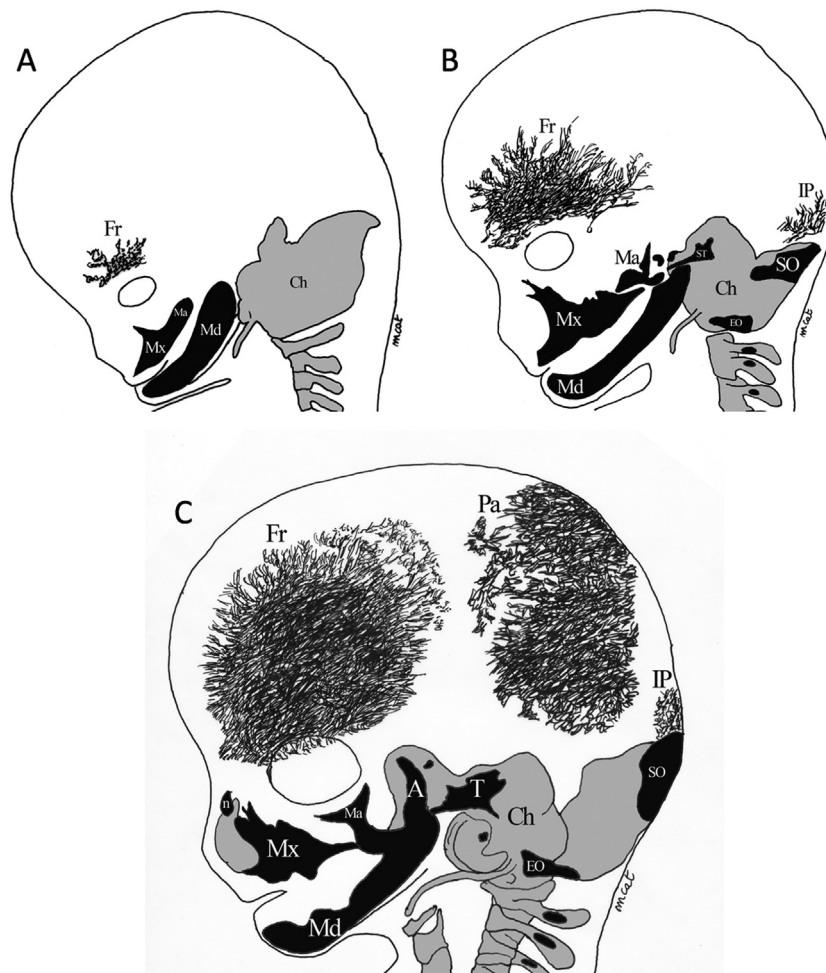
Interactions cellulaires

Craniosténose

Le crâne est une structure osseuse très complexe située à l'extrémité céphalique du corps. On distingue classiquement plusieurs régions anatomiques et fonctionnelles. Le neurocrâne est constitué par les structures osseuses qui engainent le cerveau

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [martin.catala@upmc.fr](mailto:martin.catala@upmc.fr) (M. Catala).



**Fig. 1.** Vue de profil de la tête d'embryon/fœtus humains (A. 8 semaines de gestation. B. 9 semaines de gestation. C. 10 semaines de gestation) montrant la séquence de développement des os et des cartilages du neurocrâne. A : alisphénoïde ; Ch : chondrocrâne ; EO : exo-occipital ; Fr : frontal ; IP : interpariétal ; Ma : malaire ; Md : mandibule ; Mx : maxillaire ; n : nasal ; SO : supra-occipital ; ST : partie squameuse du temporal ; T : temporal.

Lateral view of the head of a human embryo/fetus (A. 8 weeks of gestation. B. 9 weeks of gestation. C. 10 weeks of gestation) showing the sequence of development of the bones and cartilages of the neurocranium. A: alisphenoid; Ch: chondrocranium; EO: exo-occipital; Fr: frontal; IP: interparietal; Ma: malar; Md: mandibular; Mx: maxillary; n: nasal; SO: supra-occipital; ST: squamous part of the temporal bone; T: temporal.

assurant ainsi sa protection. Le viscérocrâne forme les structures de la face et du cou. Cette région ne sera pas traitée au cours de ce rapport de neurochirurgie. Le neurocrâne est lui-même subdivisée en deux sous-régions : la voûte du crâne correspond à la région supérieure du neurocrâne, la base représente la structure complémentaire. Dans un premier temps nous traiterons de la voûte. Puis, un chapitre dévolu à la seule base sera abordé.

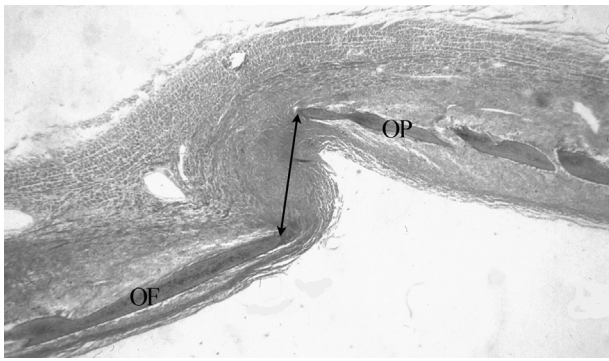
## 1. Anatomie de la voûte du crâne

La voûte du crâne est constituée de plusieurs os situés en position sous-cutanée. Certains de ces os appartiennent exclusivement à la voûte alors que d'autres participent à deux régions crâniennes. Ainsi, l'os pariétal intègre seulement la voûte crânienne. Par contre, l'os frontal présente deux régions : une associée à la voûte et une qui forme le toit de l'orbite. Il en est de même pour les os sphénoïde, temporal et occipital qui participent à la fois à la voûte et à la base du crâne. En conclusion, la voûte du crâne est formée par l'écaille du frontal, le pariétal, la *lamina ascendens* de la grande aile du sphénoïde ou alisphénoïde, l'écaille du temporal et la région supratentorielle de l'écaille de l'occipital ou os interpariétal.

Les os de la voûte du crâne s'ossifient selon un mode membraneux. Ceci signifie que l'ossification se fait directement dans une

ébauche conjonctive sans passer par une phase cartilagineuse. Chez l'homme, l'ossification de la voûte débute vers la huitième ou neuvième semaine de gestation. Le premier os à se former est le frontal (Fig. 1A) puis, les interpariétaux (Fig. 1B), les alisphénoïdes, l'écaille du temporal et enfin, les pariétaux (Fig. 1C).

Un aspect anatomique particulier est observé lors de la mise en place de certains os de la voûte (frontal, pariétal et interpariétal). L'os au cours de son développement prend la forme d'un réseau de spicules osseuses anastomosées séparées par des zones non ossifiées (Fig. 1). Ceci n'est jamais observé lors de la construction de l'écaille du temporal et de l'alisphénoïde. À notre connaissance, on ne connaît pas la raison de ce type particulier de développement. Chaque os de la voûte grandit progressivement jusqu'à venir au contact l'un de l'autre. Toutefois, initialement, les os ne confluent pas entre eux mais sont séparés par une zone de tissu conjonctif appelée suture (Fig. 2). Chez l'homme, les sutures se ferment après la naissance. La première à subir cette modification est la suture métopique dont la fusion commence à être visible à l'âge de 3 mois (33% des cas) et est observée chez tous les individus à l'âge de 9 mois [1]. Les autres sutures commencent à se fermer beaucoup plus tard. Selon la suture considérée (coronale, sagittale et lambdoïde), l'âge d'initiation de l'occlusion varie entre 22 et 26 ans [2]. Une anomalie de la suture à type de fermeture précoce conduit à une déformation



**Fig. 2.** Coupe histologique de la voûte du crâne d'un fœtus humain âgé de 19 semaines de gestation. L'os frontal (OF) est séparé du pariétal (OP) par une zone non calcifiée (double flèche). Cette zone appelée suture apparaît homogène avec ce type de coloration. En fait, l'analyse moléculaire de ce tissu montre une hétérogénéité.

*Histological cross-section of the vault of the skull of a human fetus (19 weeks of gestation). The frontal bone (OF) is separated from the parietal one (OP) by a non-calcified region called suture (double arrow). This suture appears as a homogeneous region after this type of histological staining. In fact, molecular studies proved that this region is highly heterogeneous.*

du crâne définissant une craniosténose. Ces fusions sont généralement prénatales et la déformation induite dépend de la (ou des) suture impliquée.

## 2. Origine embryologique des os de la voûte

Plusieurs techniques sont actuellement utilisables pour déterminer l'origine des cellules qui constituent la voûte du crâne. Nous ne décrivons que celles utilisés pour les oiseaux et les mammifères.

Chez les oiseaux la technique classique est celle des chimères caille-poulet décrite initialement par Nicole Le Douarin. Chez l'embryon, il est possible de transplanter du tissu de caille en remplacement de son homologue chez le poulet. La cicatrisation se réalise parfaitement bien et les cellules de caille se développent et donnent naissance à leurs dérivés normaux. Il est possible de reconnaître les cellules de caille de celles du poulet soit par une réaction histochimique qui met en évidence l'hétérochromatine (réaction de Feulgen-Rossenbeck), soit à l'aide d'un anticorps reconnaissant spécifiquement les cellules de caille (anticorps QCPN).

Chez l'oiseau, plusieurs études ont été réalisées avec des résultats parfois discordants. Gérard Couly et al. [3] ont utilisé la technique des chimères caille-poulet. D'après leurs expériences, la voûte du crâne dérive de deux grands tissus embryonnaires : les cellules des crêtes neurales et le mésoderme céphalique (région du mésoderme para-axial située rostralement par rapport au premier somite). Les cellules des crêtes neurales mésencéphaliques donnent naissance aux os frontal, pariétal et à l'écaille du temporal. Le mésoderme céphalique génère, quant à lui, le postorbitaire et le pleurosphénoïde. Toutefois, la contribution à la voûte du crâne de ces deux os ne peut être étendue aux mammifères. En effet, l'os postorbitaire ne participe pas à la formation de la voûte du crâne des mammifères, et l'os pleurosphénoïde n'existe pas dans ces espèces.

Plus récemment, Evans et Noden [4] ont revu ce problème de l'origine de la voûte du crâne des oiseaux. Ces auteurs ont marqué les cellules du poulet à l'aide d'un rétrovirus déficient (virus capable de s'intégrer dans le génome mais sans pouvoir se répliquer). Ainsi, les cellules infectées contiennent l'ADN construit à partir de l'ARN du virus. Afin de mettre en évidence l'intégration virale, les auteurs ont inclus un gène codant la bêta-galactosidase. De ce fait, une simple réaction colorimétrique permet d'affirmer que la cellule ou un de ses précurseurs a intégré le virus. Leurs résultats sont différents de ceux obtenus par Couly et al. [3]. Pour Evans

et Noden [4], l'os pariétal dérive du mésoderme céphalique. Par ailleurs, une partie de l'os frontal et de l'écaille du temporal dérivent aussi du mésoderme contrairement aux résultats précédents. Ces résultats discordants concernant les oiseaux invitent à une grande prudence avant d'utiliser les cartographies présomptives publiées par ces auteurs et surtout leur extrapolation à l'homme.

Une autre approche nous paraît plus fructueuse. L'étude des origines des os de la voûte du crâne peut être établie désormais chez la souris en utilisant la technique génétique du marquage Cre/Lox. La recombinaison Cre est une enzyme issue du bactériophage P1 qui excise la séquence d'ADN située entre deux sites loxP. Cette technique nécessite l'utilisation de deux souches transgéniques murines. La première est une souche dans laquelle le gène codant la recombinaison Cre est inséré sous le contrôle d'un promoteur qui s'exprime spécifiquement dans une population cellulaire (mésoderme, crête neurale...). La seconde souche murine correspond à une souris qui a intégré un transgène silencieux si la cellule n'exprime pas la Cre. Au contraire, si la Cre est exprimée, une séquence stop située entre deux sites loxP est excisée et un gène rapporteur est alors exprimé (gène codant la bêta-galactosidase ou gène codant une protéine fluorescente). Ainsi, une cellule qui exprime la Cre et toutes les cellules qui en dérivent par mitose expriment le gène rapporteur. Cette technique permet donc de déterminer toutes les cellules issues d'une population cellulaire initiale.

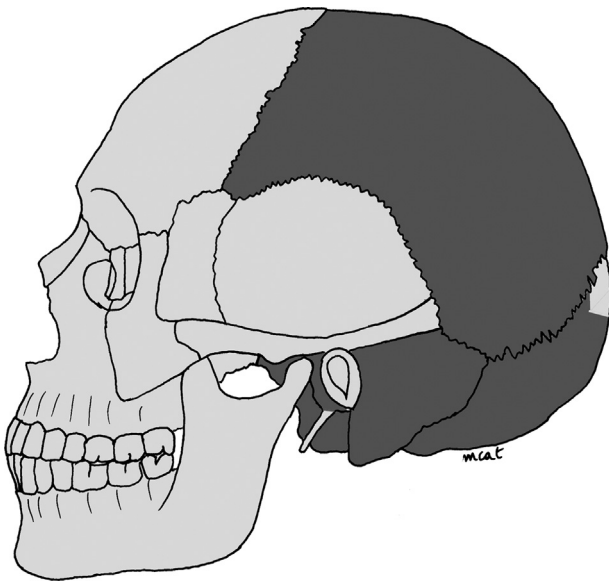
Pour déterminer les os de la voûte du crâne dérivant des cellules de la crête neurale, on a d'abord utilisé une souris transgénique dans laquelle le gène codant l'enzyme Cre est mis sous le contrôle du promoteur du gène *Wnt1* [5], gène qui s'exprime dans les cellules des crêtes neurales. À l'issue de ces expériences, les auteurs concluent que les os frontaux, alisphénoïde, l'écaille du temporal et la partie médiane de l'interpariétal dérivent de la crête neurale. Il en est de même des sutures métopique et sagittale. Les os pariétaux, les régions latérales de l'interpariétal et la suture coronale ne dérivent pas de la crête neurale.

D'autres suivis de lignage ont été réalisés en utilisant la même recombinaison Cre mise sous le contrôle d'autres promoteurs. Il s'avère que les résultats, même s'ils sont globalement identiques, montrent quelques discordances. La dichotomie os frontal/crête neurale, os pariétal/mésoderme est retrouvée en utilisant le promoteur du gène codant la protéine P0 [6]. Murdoch et al. [7] décrivent une participation de la crête neurale à l'os pariétal ainsi qu'à tout l'interpariétal. Néanmoins, le promoteur utilisé est celui du gène *Pax7* qui n'est pas spécifique de la crête neurale. Enfin, Aoto et al. [8] utilisent l'enhancer *Mef2C-F10N*. Ils retrouvent une absence de marquage dans les os pariétaux. La grande différence est qu'ils n'observent pas de contribution de la crête neurale à la formation de l'os interpariétal.

En conclusion, les os de la voûte du crâne dérivent de deux tissus embryonnaires différents : le mésoderme et la crête neurale. Les données obtenues par analyse de lignage ne sont pas définitives, néanmoins nous avons résumé sur la Fig. 3 la participation la plus probable de ces tissus chez l'être humain. Ce schéma correspond plus à une hypothèse de travail qu'à une vérité fixe et définitive.

## 3. Migration des cellules de la crête neurale

Les cellules de la crête neurale qui concourent à la formation des os de la voûte doivent migrer des bourrelets neuraux vers leur localisation terminale. Il faut noter que les courants migratoires ne sont pas identiques dans les différentes espèces étudiées. Ainsi, chez le poulet, ces cellules empruntent une voie sous-ectodermique [9]. Au contraire, chez les rongeurs (rats et souris), les cellules migrent plus profondément au sein du mésenchyme [10]. On ne connaît rien de la migration de la crête neurale céphalique chez l'être humain. Les



**Fig. 3.** Vue de profil d'un crâne humain montrant l'origine présomptive des os d'après les données expérimentales. Les régions en gris foncé dérivent du mésoderme alors que celles indiquées en gris clair proviennent de la crête neurale.  
Lateral view of a human skull showing the presumed origin of the bones according to experimental data. Dark gray regions are thought to derive from the mesoderm and light gray regions from the neural crest.

routes de la migration sont tapissées au niveau céphalique comme partout ailleurs dans le corps de molécules de la matrice extracellulaire. Certaines molécules sont permissives pour la migration d'autres sont répressives. Bien que de nombreux systèmes soient mis en évidence au niveau céphalique, leur implication réelle reste à déterminer.

#### 4. Interactions conduisant à l'ostéogenèse de la voûte du crâne

À la fin de leur migration, les cellules se disposent entre le tube neural et l'ectoderme de surface. Plusieurs tissus interagissent avec ces cellules pour entraîner la formation d'un os de membrane. Le premier tissu dont nous parlerons est le tube neural lui-même. Il est clairement établi que le tube neural joue un rôle promoteur de l'ossification de la voûte du crâne comme l'ont montré les expériences d'ablation de régions du tube neural [11–14]. L'os frontal du poulet se développe sous l'influence du prosencéphale et du mésencéphale. L'os pariétal du poulet est sous la dépendance du mésencéphale et du rhombencéphale. Cette donnée montre qu'une anomalie du développement du cerveau conduit à un développement anormal secondaire du crâne.

Un deuxième tissu impliqué dans la morphogenèse de la voûte du crâne est l'ectoderme de surface. Si on cultive le mésenchyme céphalique isolément, les cellules sont incapables de générer de l'os [15]. En cas de co-culture avec le cerveau, les cellules mésenchymateuses se différencient en cartilage [15]. Seule une co-culture avec l'ectoderme de surface permet la génération de cellules osseuses [15]. Un des systèmes moléculaires qui pourrait rendre compte de cette interaction est le système des Wnt canoniques. En effet, l'ectoderme de surface produit plusieurs Wnt canoniques [16]. L'activation du système Wnt canonique entraîne la formation de cellules osseuses et inhibe la chondrogenèse [17]. L'effet inverse est observé en cas d'inhibition du système [17]. Si on invalide génétiquement les systèmes Wnts de l'ectoderme crânien chez la souris, l'ossification crânienne ne se fait pas et elle laisse place à une formation de cartilage [16]. Il faut noter qu'une anomalie de la formation du derme est associée à ce défaut [16].

Le troisième tissu qui participe aux interactions conduisant à l'ossification de la voûte du crâne est la dure-mère. Chez la souris, la dure-mère maintient la suture sous la forme d'un centre actif de prolifération avant la naissance alors que ce rôle disparaît après [18]. De multiples systèmes moléculaires sont probablement sécrétés par la dure-mère pendant l'organogenèse. Toutefois, nous focaliserons notre propos sur le système BMP4 et ses récepteurs. BMP4 et TGFβRII sont exprimés par la dure-mère [18,19]. Le rôle exact du récepteur II du TGF βéta ne peut être étudié par une invalidation simple car cette manipulation génétique entraîne une létalité très précoce. Par contre, l'invalidation du gène dans les cellules de crête neurale et leurs dérivés (dont les méninges ténocéphaliques) a été réalisée [19]. Cette invalidation conduit à un défaut de développement des méninges conduisant à un défaut de formation des os frontaux et pariétaux [19]. Cette anomalie osseuse est due à un problème de prolifération ostéoblastique. L'invalidation conditionnelle du gène codant le récepteur 1A des BMP induit aussi un problème de développement de l'os frontal se révélant par une augmentation de la taille de la fontanelle antérieure [20]. Ces résultats montrent les interactions entre dure-mère et os de la voûte et le rôle du système des BMP dans ce processus.

#### 5. Les gènes maîtres de l'ossification

L'ossification, quel que soit son mode, nécessite la formation de cellules ostéofonmatrices que sont les ostéoblastes. Deux gènes sont connus chez la souris pour promouvoir l'émergence de ce type cellulaire : *Runx2* et *Osterix* (*Osx*). L'invalidation génétique de chacun de ces gènes conduit à une absence totale de formation d'os chez la souris [21–23]. *Runx2* agit en amont de *Osx* et la protéine codée par ce gène (*RUNX2*) se lie directement au promoteur d'*Osx* [24]. Pour que la protéine *RUNX2* puisse agir sur le lignage préostéogénique, il faut que la cellule exprime *Glut1*, un des transporteurs du glucose. En son absence, *RUNX2* n'a plus d'activité ostéogénique [25]. À l'état hétérozygote, chez la souris, l'invalidation d'un des deux allèles de *Runx2* conduit à des défauts touchant le crâne, la clavicule et d'autres os [22]. Ce phénotype rappelle celui de la dysplasie cléido-crâniale humaine qui est elle-même liée à une haplo-insuffisance de *RUNX2* [26,27]. Ainsi, à l'état hétérozygote certains os (dont la voûte du crâne) sont anormalement développés alors qu'à l'état homozygote aucun os ne se forme. Ces résultats montrent que l'ossification du crâne est plus sensible à une diminution de concentration de ces facteurs ostéogéniques contrairement à d'autres os du corps.

#### 6. Sutures et craniosténoses

Les sutures de la voûte du crâne séparent deux os en croissance. Elles sont constituées d'un tissu conjonctif en apparence homogène si on utilise les colorations histologiques de base. En fait, ce tissu est très hétérogène. Par exemple, la zone centrale des sutures chez l'embryon est très pauvre en cellules en prolifération aussi bien chez la souris [28–30] que chez le porc [31]. La genèse d'ostéoblastes par cette zone centrale n'est pas encore formellement démontrée. Chez la souris, si on marque l'ébauche osseuse (frontal ou pariétal) d'un embryon de souris âgé de 13,5 jours (E13.5), l'os correspondant à E17.5 et E18.5 provient exclusivement des cellules marquées [32]. Par contre, le marquage du mésenchyme situé entre ces ébauches ne produit aucune cellule osseuse [32]. Ce résultat indique que la croissance des os de la voûte se fait par prolifération des ébauches osseuses initiales sans contribution des tissus mésenchymateux. Si on cultive du crâne prélevé sur un embryon de souris de E15.5, les cellules centrales de la suture ne s'incorporent pas à l'os après deux jours de culture [30]. Les cellules du front ostéogéniques par contre participent

massivement à la formation osseuse [30]. Enfin, les cellules mésenchymateuses proches de ce front peuvent générer des ostéoblastes [30]. Ces résultats sont en faveur d'un modèle alternatif de la croissance du crâne chez la souris. Ainsi, contrairement au modèle classique, les régions centrales de la suture ne sont pas ostéogéniques, seules les cellules du front ostéogénique et les cellules mésenchymateuses au contact participent à la croissance des os de la voûte du crâne. On ne sait pas si un tel phénomène existe pour d'autres mammifères. Il serait utile de tester cette hypothèse dans d'autres espèces ainsi qu'au cours du développement. Ce mode de croissance pourrait alors expliquer que la suture frontopariétale (suture coronale) est dérivée du mésoderme et qu'elle sépare deux os dont l'origine est différente (crête neurale pour l'os frontal et mésoderme pour l'os pariétal). En effet, si la suture donnait naissance aux cellules osseuses, l'os frontal serait d'origine mixte dans ces conditions, ce qui n'est pas le résultat observé. Ce modèle alternatif de la croissance de la voûte du crâne mérite d'être mieux étudié afin de comprendre les mécanismes élémentaires de la croissance de cette région. Cette connaissance est un pré-requis pour comprendre la genèse des craniosténoses.

La génétique actuelle permet de mettre en évidence de plus en plus de gènes impliqués dans les craniosténoses humaines. Environ 70 gènes sont associés à ce phénotype [33]. Cette mise en évidence de gènes humains impliqués dans des défauts de croissance du crâne a conduit à une recherche très active concernant le rôle de ces protéines dans le contrôle de la formation des os du crâne au niveau des sutures. Il est impossible de dresser un panorama complet des données disponibles dans les modèles animaux. C'est pourquoi nous focaliserons notre propos sur quelques aspects qui peuvent rendre compte de phénotypes humains.

La famille *Msx* code des facteurs de transcription (*MSX1* et *MSX2*) qui sont exprimés par les cellules indifférenciées des sutures. Cette expression cesse au moment de leur différenciation [34,35]. L'inactivation d'un des deux gènes chez la souris conduit, à l'état homozygote, à un défaut d'ossification partielle de la voûte du crâne [36,37]. Le double knock-out affectant les deux gènes conduit à un phénotype plus sévère : il n'y a pas d'os de la voûte formé alors que la base du crâne est normale [37,38]. Toutefois, le mécanisme moléculaire et physiopathologique n'est pas si simple. En effet, si on invalide les gènes *Msx1* et *Msx2* dans les cellules des crêtes neurales uniquement, le résultat de l'inactivation des quatre allèles conduit à la formation d'os surnuméraires dans la fontanelle antérieure [39]. Ces os ressemblent aux os wormiens que l'on peut observer chez l'être humain. Ainsi, le phénotype murin varie selon que l'inactivation génique touche toutes les cellules de l'organisme ou seulement les cellules de la crête neurale. Ces différences suggèrent qu'il existe des mécanismes d'interaction tissulaire lors de la formation de la voûte.

Chez les humains, une mutation de *MSX2* a été retrouvée dans trois familles atteintes de craniosténoses autosomiques dominantes [35,40,41]. Il a été montré que l'affinité de la protéine mutée augmente pour l'ADN suggérant un gain de fonction due à la mutation [42]. Les données chez la souris indiquent que les gènes *Msx* sont promoteurs de l'ossification du crâne. D'ailleurs, *MSX2* est une protéine qui contrôle l'expression de *RUNX2* (facteur ostéogénique) [43]. Ainsi un gain de fonction dans ce système entraîne l'ostéogénèse et par suite une craniosténose. De plus, l'haploinsuffisance de *MSX2* chez l'humain conduit à des défauts d'ossification de la voûte du crâne (foramen pariétaux) [44].

Un des systèmes moléculaires très impliqués dans les craniosténoses humaines est le FGF et ses récepteurs [45]. La conséquence des mutations observées chez l'homme est un gain de fonction [44,46]. Ceci n'a pas été établi pour toutes les mutations décrites mais il est probable que c'est une conséquence générale de toutes ces anomalies géniques. Pour chaque gène codant un récepteur des FGF, un épissage alternatif donne naissance à deux isoformes

dont les propriétés biochimiques sont différentes. L'isoforme c de *FGFR2* est exprimé par les cellules mésenchymateuses du front ostéogénique [28,29,34,47]. L'isoforme c de *FGFR1* est exprimé par des cellules plus matures adhérentes au tissu ostéoïde [29,47]. Le signal FGF induit la formation d'os de la voûte de crâne [29,34]. Ainsi, l'activation du système des FGF entraîne une accélération de l'ossification des sutures et leur fermeture précoce.

Des craniosténoses isolées ou syndromiques ont été associées à des mutations de gènes codant des molécules du système éphrine-Eph. Tel est le cas pour l'éphrine B1 (gène : *EFNB1*) dans la dysplasie cranio-fronto-nasale [48] ou l'éphrine A4 (gène : *EFNA4*) dans certaines craniosténoses coronales non syndromiques [49]. Le système moléculaire éphrine-Eph est constitué de molécules membranaires impliquées dans la genèse des frontières tissulaires [50]. On ne dispose pas de souris mutantes pour les gènes correspondants. Néanmoins, l'inactivation d'Eph A4 (un des ligands des éphrines) entraîne une craniosténose coronale [51]. Normalement, les cellules de la suture séparent les deux fronts ostéogéniques tant que la croissance se fait. Dans cette inactivation génique, les fronts ostéogéniques frontal et pariétal migrent au sein des cellules de la suture, s'interpénètrent ce qui conduit à une fusion prématurée de la suture coronale [51]. Un tel mécanisme est aussi observé dans le cas d'une mutation hétérozygote *Twist1* [49].

Il faut néanmoins se garder d'imaginer un processus aussi simple. Les différents gènes et les protéines qu'ils codent interagissent en un réseau très complexe. Ainsi, Lattanzi et al. [52] proposent un réseau faisant intervenir 32 gènes différents. Ceci montre la complexité du problème et les interactions entre les différentes protéines dont les mutations peuvent générer des craniosténoses. Cette complexité est d'ailleurs probablement sous-estimée et dans l'avenir les réseaux moléculaires seront encore plus impressionnants. Seule une approche bioinformatique permettra de comprendre les phénotypes.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Vu HL, Panchal J, Parker EE, Levine NS, Francel P. The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 2001;12:527–32.
- [2] Cohen Jr MM. Suture biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1993;47:581–616.
- [3] Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM. The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 1993;117:409–29.
- [4] Evans DJR, Noden DM. Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. *Dev Dyn* 2006;235:1310–25.
- [5] Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 2002;241:106–16.
- [6] Chen G, Ishan M, Yang J, Kishigami S, Fukuda T, Scott G, et al. Specific and spatial labelling of *P0-Cre* versus *Wnt1-Cre* in cranial neural crest in early mouse embryos. *Genesis* 2017;55(6), <http://dx.doi.org/10.1002/dvg.23034>.
- [7] Murdoch B, DelConte C, García-Castro MI. Pax7 lineage contributions to the mammalian neural crest. *PLoS One* 2012;7(7):e41089, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041089>.
- [8] Aoto K, Sandell LL, Butler Tjaden NE, Yuen KC, Watt KE, Black BL, et al. *Mef2c-F10N* enhancer driven beta-galactosidase (LacZ) and Cre recombinase mice facilitate analyses of gene function and lineage fate in neural crest cells. *Dev Biol* 2015;402:3–16.
- [9] Noden DM. An analysis of the migratory behaviour of avian cephalic neural crest cells. *Dev Biol* 1975;42:106–30.
- [10] Serbedzija GN, Bronner-Fraser M, Fraser SE. Vital dye analysis of cranial neural crest migration in the mouse embryo. *Development* 1992;116:297–307.
- [11] Schowing J. Influence inductrice de l'encéphale et de la chorde sur la morphogénèse du squelette crânien chez l'embryon de poulet. *J Embryol Exp Morphol* 1961;9:326–34.
- [12] Schowing J. Influence inductrice de l'encéphale embryonnaire sur le développement du crâne chez le poulet. I. Influence de l'excision des territoires nerveux antérieurs sur le développement crânien. *J Embryol Exp Morphol* 1968;19:9–22.
- [13] Schowing J. Influence inductrice de l'encéphale embryonnaire sur le développement du crâne chez le poulet. II. Influence de l'excision de la chorde et des

- territoires encéphaliques moyen et postérieur sur le développement crânien. *J Embryol Exp Morphol* 1968;19:23–32.
- [14] Schowing J. Mise en évidence du rôle inducteur de l'encéphale dans l'ostéogénèse du crâne embryonnaire du poulet. *J Embryol Exp Morphol* 1968;19:88–93.
  - [15] Tyler MS. Development of the frontal bone and cranial mesenchyme in the embryonic chick: experimental study of tissue interactions. *Anat Rec* 1983;206:61–70.
  - [16] Goodnough LH, DiNucosio GJ, Ferguson JW, Williams T, Lang RA, Atit RP. Distinct requirements for cranial ectoderm and mesenchyme-derived Wnts in specification and differentiation of osteoblast and dermal progenitors. *PLoS Genet* 2014;10(2):e1004152. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004152>. eCollection2014.
  - [17] Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signalling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell* 2005;8:739–50.
  - [18] Kim H-J, Rice DPJ, Kettunen PJ, Thesleff I. FGF-, BMP- and Shh-mediated signaling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 1998;125:1241–51.
  - [19] Ito Y, Yeo JY, Chytil A, Han J, Bringas Jr P, Nakajima A, et al. Conditional inactivation of *Tgfr2* in cranial neural crest causes cleft palate and calvarial defects. *Development* 2003;130:5269–80.
  - [20] Saito H, Yamamura K-I, Suzuki N. Reduced bone morphogenetic protein receptor type 1A signaling in neural-crest-derived cells cause facial dysmorphism. *Dis Model Mech* 2012;5:948–55.
  - [21] Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, et al. Targeted disruption of *Chfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755–64.
  - [22] Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, et al. *Chf1a*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 1997;89:765–71.
  - [23] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002;108:17–29.
  - [24] Nishio Y, Dong Y, Paris M, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Drissi H. Runx2-mediated regulation of the zinc finger Osterix/Sp7 gene. *Gene* 2006;372:62–70.
  - [25] Wei J, Shimazu J, Makinistoglu MP, Maurizi A, Kajimura D, Zong H, et al. Glucose intake and Runx2 synergize to orchestrate osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2015;161:1576–91.
  - [26] Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, Pstore L, Baldini A, Hecht J, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor *OSF2/CBFA1* in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 1997;16:307–10.
  - [27] Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Muliken JB, Ayslworth AS, Albright S, et al. Mutations involving the transcription factor *CBFA1* cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997;89:773–9.
  - [28] Iseki S, Wilkie AOM, Heath JK, Ishimaru T, Eto K, Morriss-Kay GM. *Fgfr2* and *osteopontin* domains in the developing skull vault are mutually exclusive and can be altered by locally applied FGF2. *Development* 1997;124:3375–84.
  - [29] Iseki S, Wilkie AOM, Morriss-Kay GM. *Fgfr1* and *Fgfr2* have distinct differentiation- and proliferation-related roles in the developing mouse skull vault. *Development* 1999;126:5611–20.
  - [30] Lana-Elola E, Rice R, Grigoriadis AE, Rice DPC. Cell fate specification during calvarial bone and suture development. *Dev Biol* 2007;311:335–46.
  - [31] Sun Z, Lee E, Herring SW. Cell proliferation and osteogenic differentiation of growing pig cranial sutures. *J Anat* 2007;211:280–9.
  - [32] Yoshida T, Vivatbutsi P, Morriss-Kay G, Suga Y, Iseki S. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev* 2008;125:797–808.
  - [33] Miller KA, Twigg SR, McGowan SJ, Philpotts JM, Fenwick AL, Johnson D, et al. Diagnostic value of exome and whole exome genome sequencing in craniosynostosis. *J Med Genet* 2017;54:260–8.
  - [34] Kim HJ, Rice DP, Kettunen PJ, Thesleff I. FGF-, BMP- and Shh-mediated signaling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 1998;125:1241–51.
  - [35] Jabs EW, Müller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, et al. A mutation in the homeodomain of the human *MSX2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993;75:443–50.
  - [36] Satokata I, Ma L, Oshima H, Bei M, Woo I, Nishizawa K, et al. *Msx2* deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet* 2000;24:391–5.
  - [37] Satokata I, Maas R. *Msx1* deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6:348–56.
  - [38] Han J, Ishii M, Bringas Jr P, Maas RL, Maxson Jr RE, Chai Y. Concerted action of *Msx1* and *Msx2* in regulating cranial neural crest cell differentiation during frontal bone development. *Mech Dev* 2007;124:729–45.
  - [39] Roybal PG, Wu NL, Sun J, Ting M-C, Schaefer C, Maxson RE. Inactivation of *Msx1* and *Msx2* in neural crest reveals an unexpected role in suppressing heterotopic bone formation in the head. *Dev Biol* 2010;343:28–39.
  - [40] Florisson JM, Verkerk AJ, Huigh D, Hoogeboom AJ, Swagemakers S, Kremer A, et al. Boston type craniosynostosis: report of a second mutation in *MSX2*. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2626–33.
  - [41] Janssen A, Hosen MJ, Jeannin P, Coucke PJ, De Paepe A, Vanakker OM. Second family with the Boston-type craniosynostosis syndrome: novel mutation and expansion of the clinical spectrum. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2352–7.
  - [42] Ma L, Golden S, Mawson R. The molecular basis of Boston-type craniosynostosis: the Pro 148-His mutation in the N-terminal arm of the *MSX2* homeodomain stabilizes DNA binding without altering nucleotide sequence preference. *Hum Mol Genet* 1996;5:1915–20.
  - [43] Shirakabe K, Terasawa K, Miyama K, Shibuya H, Nishida E. Regulation of the activity of the transcription factor Runx2 by two homeobox proteins, *Msx2* and *Dlx5*. *Genes Cells* 2001;6:851–6.
  - [44] Wilkie AOM, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet* 2001;2:458–68.
  - [45] Lajeunie E, Catala M, Renier D. Craniosynostosis: from a clinical description to an understanding of bone formation of the skull. *Childs Nerv Syst* 1999;15:676–80.
  - [46] Galvin BD, Hart KC, Meyer AN, Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive receptor activation by Crouzon syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor (FGFR)2 and FGFR2/Neu chimeras. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7894–9.
  - [47] Rice DPC, Åberg T, Chan Y-S, Tang Z, Kettunen PJ, Pakarinen L, et al. Integration of FGF and TWIST in calvarial bone and suture development. *Development* 2000;127:1845–55.
  - [48] Twigg SRF, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, et al. Mutations of ephrin-B1 (*EFNB1*), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8652–7.
  - [49] Merrill AE, Bochukova EG, Brugger SM, Ishii M, Pilz DT, Wall SA, et al. Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum Mol Genet* 2006;15:1319–28.
  - [50] Cayuso J, Xu Q, Wilkinson DG. Mechanisms of boundary formation by Eph receptor and ephrin signalling. *Dev Biol* 2015;401:122–31.
  - [51] Ting M-C, Wu NL, Roybal PG, Sun J, Liu L, Yen Y, et al. Eph A4 as an effector of Twist1 in the guidance of osteogenic precursor cells during calvarial bone growth and in craniosynostosis. *Development* 2009;136:855–64.
  - [52] Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet* 2017;173A:1406–29.