



HAL
open science

Développement et croissance de la base du crâne

M. Catala

► **To cite this version:**

M. Catala. Développement et croissance de la base du crâne. Neurochirurgie, 2019, 65, pp.216 - 220.
10.1016/j.neuchi.2019.09.013 . hal-03488495

HAL Id: hal-03488495

<https://hal.science/hal-03488495v1>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Développement et croissance de la base du crâne Development and growth of the skull base

Martin Catala

Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS, Paris, France

Email : martin.catala@upmc.fr

Adresse pour la correspondance :

Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS

9 quai Saint Bernard

Bâtiment C

75252 Paris cedex 05

France

Résumé :

La base du crâne est la région du neuro-crâne qui se forme selon un mécanisme d'ossification endochondrale. L'origine embryologique de la base du crâne est encore imparfaitement connue. Il semble toutefois qu'il existe une région antérieure plutôt dérivée de la crête neurale alors que la partie postérieure provient du mésoderme. Néanmoins, d'autres études complémentaires sont nécessaires avant de définir une cartographie présomptive fiable. L'origine des différents composants de l'os occipital est tout aussi imprécise. Beaucoup de travaux fondamentaux restent à réaliser pour entrevoir la solution de ces problèmes dans l'espèce humaine.

Mots clés : mésoderme, crête neurale, somites, interactions cellulaires

Abstract:

The skull base is a part of the neuro-cranium formed by endochondral ossification. The embryological origin of the skull base is not perfectly known, but there seems to be an anterior region derived from the neural crest and a posterior part derived from the mesoderm. Further studies are needed to define reliable presumptive maps. The origin of the different components of the occipital bone is just as poorly known. Much fundamental work remains to be done to suggest any solution to these problems in humans.

Key-words: mesoderm, neural crest, somites, cell interactions

Le crâne est une structure osseuse complexe. Son origine embryologique est très difficile à appréhender car il existe de grandes variations entre les espèces animales habituellement utilisés comme modèles. Du point de vue anatomique, il est habituel de scinder le crâne en plusieurs régions dont les modes de développement diffèrent. On oppose classiquement la voûte du crâne, la base du crâne et la face. Je ne traiterai dans ce chapitre que de la base du crâne, la voûte du crâne est analysée dans un chapitre spécifique ; enfin, la face ne sera pas abordée lors de ce rapport de neurochirurgie. La base du crâne est aussi appelée chondrocrâne, simplement en référence au mode de construction de l'os de cette région. En effet, l'ossification de cette région se produit selon le schéma de l'ossification endochondrale. Dans ce processus, la séquence d'événements est la suivante : à partir de cellules mésenchymateuses (cellules conjonctives lâches) se forment des condensations dans lesquelles la densité cellulaire augmente. Puis, ces condensations donnent naissance à un amas de cartilage qui est le siège secondaire d'une ossification. Ce phénomène d'ossification endochondrale s'oppose à l'ossification membraneuse qui concerne la voûte du crâne et où l'os se forme directement au sein d'un tissu mésenchymateux.

La base du crâne correspond aux os qui engainent le système nerveux central rostral (hémisphères, tronc cérébral et cervelet) et qui sont produits à l'issue d'une ossification endochondrale. De ce fait, l'os occipital appartient aux deux régions, voûte et base. La région supra-tentorielle de l'écaille de l'occipital (appelée os inter-pariétal) appartient à la voûte alors que les régions des basi- exo- et supra-occipitaux s'intègrent dans la base. Il est de ce fait surprenant de constater que certains auteurs considèrent à tort que l'écaille de l'occipital subit une ossification membraneuse [1]. Ceci est d'autant plus étonnant que l'ossification occipitale a été étudiée dès 1850 par Albert Kölliker (voir figures 1 et 3 de la planche 3) [2]. Une telle méconnaissance des mécanismes élémentaires du développement doit rendre les lecteurs très prudents quant aux conclusions de certains auteurs.

La base du crâne : de la chondrification à l'ossification

La base du crâne se met en place par la fusion de plusieurs cartilages primordiaux. La dynamique de cette phase du développement est mal connue dans l'espèce humaine. Nous ne disposons que de données éparses ne permettant pas de raconter une histoire naturelle définitive. Par contre, cette histoire naturelle a été récemment très bien décrite

pour la souris [3]. Le premier cartilage qui se développe est le cartilage parachordal (disposé autour de l'extrémité rostrale de la notochorde). Puis, se mettent en place les cartilages de l'arc occipital et de la partie canaliculaire de la capsule auditive. Ainsi, les premiers cartilages observables correspondent à la région de la future fosse postérieure. Par la suite, se développent les cartilages hypophysaires, paranasaux et trabéculaires (région plus antérieure). D'autres structures se mettent en place : cartilages frontaux, hypochiasmatiques, orbitaux. Enfin, se développent la partie cochléaire de la capsule auditive et le cartilage supra-occipital. Le lecteur intéressé par ces processus pourra se référer à la figure 1 publiée par McBratney-Owen et al. [3]. Chez l'homme, le premier cartilage qui peut être observé est le cartilage parachordal visible dès la 6^e semaine de développement [4]. La formation de ce cartilage se fait progressivement et on estime que l'ensemble de la base du crâne est chondrifié à la 8^e semaine de gestation [5]. Nous pouvons résumer cette dynamique en précisant que les premiers cartilages qui se forment sont ceux localisés en postérieur. Les cartilages antérieurs se développent secondairement.

L'ossification de la base du crâne chez l'homme a été mieux étudiée en particulier par l'équipe d'Inger Kjaer à Copenhague (Danemark). Le premier centre d'ossification concerne une partie de l'os sphénoïde, la région de la future lame médiale du processus ptérygoïde [6]. Cette région ne correspond pas à proprement parler à la base du crâne. Le véritable début d'ossification de la base du crâne concerne l'écaille de l'occipital [6, 7]. Cette ossification débute vers la 8^e semaine de développement (10^e semaine d'aménorrhée) [7]. Toutefois, il est important de noter que les auteurs ne différencient pas le supra-occipital et l'interpariétal, ce qui est fort dommage. L'ossification intéresse ensuite la grande aile du sphénoïde [6] et l'os exo-occipital [7]. L'ossification du basi-occipital débute vers la 11^e semaine de développement [7, 8]. Le centre d'ossification du basi-post-sphénoïde se développe ensuite [9]. La région pétreuse de l'os temporal s'ossifie de façon pratiquement synchrone [6]. Les derniers os à se former sont le basi-pré-sphénoïde puis l'ethmoïde [9]. L'aspect de la base du crâne d'un fœtus humain âgé de 20 semaines de gestation est représenté sur la figure 1.

Les centres d'ossification sont séparés par des régions cartilagineuses. Ces zones de cartilage forment une synchondrose (figure 2). La synchondrose est une région à double polarité, la zone au contact du point d'ossification présente un aspect histologique similaire à celui des cartilages de conjugaison des os longs. La grande différence entre

ces deux systèmes osseux est que la synchondrose possède deux structures de croissance au contact de chacun des points d'ossification.

Origine embryologique des os de la base du crâne

L'origine de la base du crâne ne peut être étudiée que chez les animaux car une telle étude suppose un marquage des cellules afin de les suivre et de déterminer leur devenir final. Mes lecteurs comprendront donc aisément que de telles études n'aient pu être pratiquées qu'assez récemment.

La première étude dévolue spécifiquement à cette question a été réalisée par Couly et al. [10] chez l'oiseau à l'aide des chimères caille-poulet. On sait en effet qu'il est possible de transplanter un territoire embryonnaire d'une espèce aviaire chez un receveur. Ce type d'approche ne peut être réalisé que par des équipes très spécialisées. Dans ce cas, cette transplantation conduit à une cicatrisation parfaite. Les cellules du donneur migrent alors dans l'environnement du receveur et se développent selon leurs potentialités intrinsèques. En général, le donneur est la caille et le receveur est le poulet dans ce type d'expériences. Toutefois, il est possible de réaliser des expériences inverses en échangeant le donneur et le receveur. Les cellules de caille peuvent être différenciées des cellules de poulet par une coloration histochimique particulière qui met en évidence l'hétérochromatine (condensée chez la caille et plus diffuse chez le poulet). Il est aussi possible d'utiliser un anticorps spécifique qui reconnaît les cellules de caille et pas les cellules provenant du poulet. On peut donc ainsi déterminer le devenir à long terme d'un tissu embryonnaire transplanté. Cette technique a donc été utilisée par Gérard Couly et al. [10] afin de déterminer l'origine des os formant la base du crâne des oiseaux. L'ensemble de l'os occipital provient du mésoderme (céphalique et somitique). Je traiterai de ce point spécifique lorsque j'aborderai l'origine de cet os. L'os sphénoïde dérive quasi exclusivement du mésoderme céphalique sauf sa région préchordale (ou basi-présphénoïde) qui provient des cellules de la crête neurale. La base du crâne des oiseaux a donc une triple origine (mésoderme somitique, mésoderme céphalique, crête neurale). Il en est de même de la capsule otique. Cette cartographie présomptive montre que les deux régions de la base du crâne décrite depuis plus d'un siècle (région chordale et préchordale) ont une origine différente.

Une étude plus récente chez l'oiseau a utilisé une technologie différente [11] (Evans et Noden 2006). Les auteurs ont injecté des rétrovirus défectifs (c'est-à-dire incapables de

se répliquer). L'ARN de ces virus sert de matrice pour la formation d'un ADN qui s'intègre dans le génome cellulaire. Cette intégration est stable et se transmet de cellule-mère à cellules-filles. Comme les auteurs ont intégré un gène d'intérêt dans le génome viral, les cellules infectées produisent une protéine marqueur (soit l'enzyme bêta galactosidase soit une protéine fluorescente). Il est donc possible de suivre une population cellulaire initialement infectée. Dans ces conditions, Evans et Noden [11] montrent que l'os occipital et le basi-post-sphénoïde dérivent du mésoderme alors que le basi-pré-sphénoïde provient de la crête neurale. Les résultats concernant la capsule otique sont différents de ceux de Couly et al. [10].

L'origine embryonnaire des cellules de la base du crâne a été étudiée plus récemment chez la souris. Cette étude a fait appel à la technique génétique du Cre/Lox. Les cellules de crête neurale ont été marquées en croisant des souris *Wnt1-Cre* avec des souris R26R. Les cellules mésodermiques ont été étudiées par le croisement de souris *Mesp1-Cre* avec des souris R26R [3]. Les cellules de crête neurale migrent en avant du prosencéphale, s'enroulent autour de cette vésicule embryonnaire pour gagner la face ventrale jusqu'à la poche de Rathke. En arrière de cette poche, les cellules périneurales proviennent du mésoderme. Il faut noter que les résultats changent au cours du temps et donc de l'âge de l'embryon ou du nouveau-né. La partie antérieure de la base du crâne dérive des cellules de crête neurale sauf le cartilage hypochiasmatic qui provient du mésoderme. L'os basi-occipital est toujours formé par le mésoderme. La synchondrose occipito-sphénoïdale est mixte au premier jour post-natal, son extrémité antérieure dérive du mésoderme alors que sa région antérieure provient de la crête neurale. Au 10^e jour post-natal, cette synchondrose provient exclusivement du mésoderme. Au premier jour post-natal, l'os basi-sphénoïde (ou basi-post-sphénoïde) provient de la crête neurale sauf quelques îlots mésodermiques situés dans sa région postérieure. Par contre, au 10^e jour post-natal, cet os est formé de deux régions homogènes : la région antérieure est exclusivement peuplée de cellules de crête neurale alors que son tiers postérieur dérive exclusivement du mésoderme. Les auteurs n'ont pas étudié de stades ultérieurs et aucune étude ne renseigne sur l'origine définitive chez l'adulte.

A partir de ces résultats expérimentaux, je propose une cartographie présomptive de l'origine des os de la base du crâne chez l'homme (figure 3). Il faut toutefois se garder d'imaginer cette carte comme très rigide, elle représente une hypothèse de l'origine la plus probable chez l'homme.

Le statut particulier de l'os occipital

L'os occipital est un os très complexe dont le statut justifie un paragraphe particulier. En effet, il participe avec les deux premières vertèbres cervicales à la charnière crânio-vertébrale. De plus, de nombreuses malformations touchent cette région et il paraît très utile d'étudier spécifiquement le développement de l'os occipital afin d'essayer de comprendre la genèse de ces anomalies. A la 8^e semaine de développement, la région occipitale appartenant à la base du crâne se présente sous la forme d'une masse cartilagineuse continue [4]. Dans cette masse, cinq points d'ossification apparaissent, chacun de ces points a été considéré comme un os indépendant. Ainsi, dérive la nomenclature : basi-occipital, exo-occipital et supra-occipital.

Etudes traditionnelles chez l'humain

Les études traditionnelles d'embryologie humaine sont basées sur l'analyse de coupes sériées d'embryons à des âges différents. Toutefois, Carl Sensenig [12] admet qu'il est difficile de suivre une population cellulaire correctement par ces techniques. Il est intéressant de noter qu'il ne conclut rien de définitif quant à la différenciation de chacun des somites occipitaux. Il hésite d'ailleurs sur le nombre total de somites qui participent à la formation de l'os occipital (4 ou 5).

Le véritable travail d'analyse sur lequel les travaux humains sont basés est dû à Fabiola Müller et son époux Ronan O'Rahilly [13, 14, 15]. Ces auteurs ont analysé des embryons et quelques rares fœtus humains. Dans leur travail de 1984 [13], 105 embryons ont été analysés, couvrant les stades de 11 (soit 24 jours embryonnaires) à 22 (soit 54 jours embryonnaires). Les auteurs ne précisent pas le plan de coupe pour chacun des embryons étudiés. L'épaisseur des coupes varie de 5 à 20 micromètres. Différentes colorations ont été utilisées mais les auteurs ne précisent pas si elles l'ont été pour chacun des embryons. L'analyse des auteurs repose secondairement sur une reconstruction 3D. Le travail de 1994 [14] est basé sur l'analyse de 108 embryons couvrant les stades 11 à 23 (8^e semaine de développement). Les embryons ont été coupés selon des plans différents (sans que les auteurs ne précisent la correspondance entre chaque embryon et son plan de coupe). L'épaisseur des coupes était variable comme dans le travail précédent. Plusieurs colorations ont été utilisées sans que l'on sache si un même embryon a été coloré par une seule technique ou par plusieurs selon

les coupes. Enfin, les auteurs ne précisent pas si certains des embryons étudiés dans ce papier l'ont été aussi dans le travail précédent. Le dernier travail [15] concerne 145 embryons (du stade 9 au stade 23) et trois fœtus de 32, 33 et 39 mm (mais les auteurs ne précisent pas à quoi correspond cette longueur : longueur totale du fœtus ou longueur vertex-coccyx).

Il est primordial de comprendre la méthodologie employée par Fabiola Müller et Ronald O'Rahilly afin de saisir les forces et les faiblesses de leurs conclusions. Ces deux auteurs ont observé des coupes d'embryons et parfois de fœtus humains à différents âges. Ils ont pratiqué des reconstructions tridimensionnelles afin de décrire, le plus précisément possible, les structures différenciées à chacun des âges observés. En comparant les différents embryons, ils ont procédé secondairement à une reconstitution de la dynamique des évolutions de ces structures. Leurs conclusions restent sujettes à caution car ils n'ont pas pu suivre l'évolution d'une population cellulaire spécifique au cours du temps. Cette limitation technique doit conduire mes lecteurs à rester prudents quant aux conclusions de ces deux auteurs même si les observations réalisées restent importantes et intéressantes. Ainsi, leur cartographie finale doit rester une spéculation qui nécessite encore une confirmation par l'embryologie expérimentale.

Le sclérotome des premiers somites ne commence à être visible qu'à partir du stade 10 (22^e jour embryonnaire) [13, 15]. Les quatre premiers sclérotomes restent individualisés jusqu'au stade 14 (32^e jour embryonnaire) où les trois premiers sclérotomes fusionnent alors que le 4^e reste isolé [13, 14, 15]. Le jour suivant (soit au stade 15), les quatre premiers sclérotomes fusionnent [13, 14]. Enfin, la chondrification débute au stade 17 (41^e jour embryonnaire) [13].

La participation des différents somites a été estimée selon la croissance des masses sclérotomales. Ces deux auteurs n'ont pas pu établir l'origine somitique précise du supra-occipital [13, 14, 15]. Le basi-occipital ne provient que des quatre premiers somites selon leur premier travail publié [13]. Ils révisent ce résultat dans leur second travail en précisant que les condyles occipitaux pourraient se développer à partir de la région rostrale du 5^e somite [14]. Il est intéressant de noter que cette révision a été rendue possible par l'analyse expérimentale de l'origine du condyle occipital des oiseaux publiée par Couly et al. [10]. Ainsi, ce résultat démontre que le mode d'analyse proposée par O'Rahilly et Müller a d'importantes limites et ne permet pas des conclusions formelles. Il est important de garder cela en mémoire et de ne pas considérer leur carte

présomptive comme un résultat définitivement acquis. L'os exo-occipital proviendrait seulement de la région caudale du 4^e somite.

Le travail d'Arnold H Menezes [16] est devenu très classique et ses résultats sont largement diffusés dans la littérature internationale. Il est néanmoins troublant de constater que les résultats de Menezes ne reposent sur aucune étude (tant descriptive qu'expérimentale). Les résultats de ce travail sont différents de ceux publiés par Müller et O'Rahilly. A mes yeux, ils doivent être considérés plus comme une spéculation qu'une véritable hypothèse. J'invite donc mes lecteurs à être très prudents avant de les utiliser.

Etudes expérimentales de l'origine de l'os occipital

L'étude expérimentale de l'origine des différentes régions du chondro-occipital a été réalisée chez le poulet. Trois études provenant de deux équipes différentes ont fait appel à la même technique des chimères caille – poulet [10, 17, 18]. Curieusement, leurs résultats ne sont pas concordants. Je vais décrire précisément chacune de ces études afin de les discuter plus complètement.

Couly et al. [10] ont transplanté des régions générant de la crête neurale qui ne nous concernent pas dans ce chapitre. Ils ont aussi greffé du mésoderme céphalique (région du mésoderme paraxial situé rostralement par rapport au premier somite). Cette greffe a concerné soit la moitié rostrale soit la moitié caudale. Enfin, ils ont greffé des somites individuels (du premier au sixième). La partie rostrale du mésoderme céphalique ne participe pas à la formation de l'os occipital. Par contre, sa partie caudale génère tout l'os supra-occipital selon ces auteurs. Seuls les cinq premiers somites participent à la formation de l'os occipital. Le premier somite génère l'os exo-occipital ainsi qu'une petite partie du basi-occipital (entre les première et deuxième racines du nerf hypoglosse). Le deuxième somite produit la région du basi-occipital entre les deuxième et troisième racines du nerf hypoglosse. Le troisième somite produit la région du basi-occipital situé entre les racines 3 et 4 de ce même nerf. Le quatrième somite participe à la formation du basi-occipital (région située caudalement par rapport à la 4^e racine du nerf XII). Enfin, le 5^e somite donne naissance au condyle occipital (il n'y a qu'un seul condyle chez les oiseaux).

La première étude de Huang et al. [17] ne concerne que le premier somite et son devenir chez les oiseaux. Contrairement à Couly et al. [10], ils décrivent une contribution du premier somite à l'os supra-occipital. Le greffon ne génère pas selon eux la partie

rostrale de cet os mais seulement sa partie caudale. Il est important de noter que la contribution caudale n'est pas complète et que cette région osseuse est en fait chimérique. Par ailleurs, le premier somite participe aussi à la formation des os exo- et basi-occipitaux.

La seconde étude de Huang et al. [18] est complémentaire et a consisté en une transplantation individuelle des somites 2 à 10. Le somite 2 donne naissance à une bande segmentaire participant à la formation des trois régions de l'os occipital. Les somites 3 et 4 forment des bandes segmentaires ne participant qu'à la formation du basi- et de l'exo-occipital. Enfin, le somite 5 génère la région la plus caudale de l'exo-occipital ainsi que le condyle occipital.

Ainsi, ces trois études présentent certaines données communes. C'est le cas pour le nombre de somites produisant l'os occipital : les cinq premiers somites participent à cette formation. D'autres résultats sont plus discordants. Couly et al. [10] et Huang et al. [17] reconnaissent une origine différente du supra-occipital. Mais, pour Couly et al. [10], le supra-occipital dérive totalement du mésoderme céphalique alors que pour Huang et al. [17], cette origine ne concerne que la partie rostrale de cet os. Il est néanmoins encore plus troublant de constater que cette origine non somitique n'est pas retenue dans la deuxième étude de Huang et al. [18]. Ces auteurs ne commentent d'ailleurs pas ce problème.

L'exo-occipital ne dérive que du premier somite selon Couly et al. [10] alors que les cinq premiers somites y contribuent selon Huang et al. [18]. Cette discordance dans les résultats doit conduire à rester très prudent quant aux résultats expérimentaux. Néanmoins, ces différents résultats invalident totalement les différents modèles proposés pour rendre compte de l'origine de l'os occipital chez l'homme, modèles que j'ai présentés précédemment.

Interactions cellulaires et moléculaires

La partie chordale de la base du crâne se développe sous l'influence de la notochorde. Ce fait est établi depuis très longtemps. Si on retire l'extrémité antérieure de la notochorde chez un embryon de poulet, les os basi-occipitaux et basi-post-sphénoïde sont hypoplasiques [19]. Ainsi, ces régions sont dépendantes de la notochorde comme la

partie la plus ventrale des vertèbres. Il n'est donc pas surprenant de constater que la protéine Sonic hedgehog produite par la notochorde joue un rôle important à ce niveau [20]. Cette dépendance peut être aussi illustrée par le knock-out du gène *Nkx3.2* chez la souris [21]. Ce gène est exprimé par plusieurs régions dont le sclérotome. Chez la souris dont le gène a été invalidé à l'état homozygote, il existe un défaut de formation du corps vertébral ventral plus important pour les vertèbres cervicales que thoraciques. De plus, la région chordale de la base du crâne (basi-occipital et basi-postsphénoïde) est réduite en taille. Ces résultats renforcent la notion de régulation similaire entre la région du sclérotome ventral et la région chordale de la base du crâne.

La région préchordale de la base du crâne dépend de la plaque préchordale [22, 23]. Cette plaque représente la région la plus rostrale du mésoderme axial. Elle se met en place à partir du nœud de Hensen lors de la formation du mésoderme. L'ablation de la plaque préchordale chez le poulet [22] ou les rongeurs [23] entraîne une holoprosencéphalie. Cette malformation s'accompagne d'un défaut du basi-présphénoïde alors que le développement de la partie postérieure de la base du crâne est normal [24, 25, 26, 27]. Cette région de la base du crâne est sensible à Indian hedgehog [20].

En conclusion, la base du crâne s'oppose à la voûte par les mécanismes impliqués dans l'ostéogénèse. De plus, la croissance de la voûte est assurée par les sutures alors que celle de la base est due aux synchondroses. Il est important de noter que sutures et synchondroses diffèrent par leur aspect histologique. Toutefois, il faut noter que certaines molécules agissent tant sur la voûte que sur la base. Ainsi, en est-il des FGF ce qui pourrait expliquer des atteintes des deux régions du crâne dans ces affections génétiques.

Références

- [1] Van Gilder JC, Menezes AH, Dolan KD. Embryology and development of the craniovertebral junction. In: Van Gilder JC, Menezes AH, Dolan KD, editors. The craniovertebral junction and its abnormalities. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1987. p. 1-8.
- [2] Kölliker A. Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen. Volume 2 Part 1. Leipzig: Wilhelm Engelmann; 1850.
- [3] McBratney-Owen B, Iseki S, Bamforth SD, Olsen BR, Morriss-Kay GM. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Dev Biol.* 2008;322:121-32.
- [4] Müller F, O'Rahilly R. The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. *Am J Anat.* 1980;159:33-58.
- [5] Kjaer I, Fischer-Hansen B. The adeno-hypophysis and the cranial base in early human development. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1995;15:157-61.
- [6] Bach-Pedersen S, Kjaer I. Ossification of the lateral components in the human prenatal cranial base. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1993;13:76-82.
- [7] Kjaer I, Kjaer TW, Graem N. Ossification sequence of occipital bone and vertebrae in human fetuses. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1993;13:83-8.
- [8] Kyrkanides S, Kjaer I, Fischer-Hansen B. Development of the basilar part of the occipital bone in normal human fetuses. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1993;13:184-92.
- [9] Kjaer I. Ossification of the human fetal basicranium. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1990;10:29-38.
- [10] 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.
- [11] Evans DJR, Noden DM. Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. *Dev Dyn.* 2006;235:1310-25.
- [12] Sensenig EC. The development of the occipital and cervical segments and their associated structures in human embryos. *Contrib Embryol Carnegie Inst.* 1957;36:141-51.
- [13] O'Rahilly R, Müller F. The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. *Am J Anat.* 1984;169:237-57.
- [14] Müller F, O'Rahilly R. Occipitocervical segmentation in staged human embryos. *J Anat.* 1994;185:251-8.

- [15] Müller F, O'Rahilly R. Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *J Anat.* 2003;203:297-315.
- [16] Menezes AH. Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:1109-22.
- [17] Huang R, Zhi Q, Ordahl CP, Christ B. The fate of the first avian somite. *Anat Embryol.* 1997;195:435-49.
- [18] Huang R, Zhi Q, Patel K, Wilting J, Christ B. Contribution of single somites to the skeleton and muscles of the occipital and cervical regions in avian embryos. *Anat Embryol.* 2000;202:375-83.
- [19] Schowing J. Influence inductrice de l'encéphale embryonnaire sur le développement du crane chez le poulet. II. Influence de l'excision de la chorde et des territoires encéphaliques moyens et postérieur sur le développement crânien. *J Embryol Exp Morphol.* 1968;19:23-32.
- [20] Young B, Minugh-Purvis N, Shimo T, St-Jacques B, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M, Koyama E, Pacifici M. Indian and sonic hedgehog regulate synchondrosis growth plate and cranial base development and function. *Dev Biol.* 2006;299:272-82.
- [21] Lettice LA, Purdie LA, Carlson GJ, Kilanowski F, Dorin J, Hill RE. The mouse bagpipe gene controls development of axial skeleton, skull, and spleen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:9650-700.
- [22] Pera EM, Kessel M. Patterning of the chick forebrain anlage by the prechordal plate. *Development.* 1997;124:4153-62.
- [23] Aoto K, Shikata Y, Imai H, Matsumoto D, Tokunaga T, Shioda S, Yamada G, Motoyama J. Mouse Shh is required for prechordal plate maintenance during brain and craniofacial morphogenesis. *Dev Biol.* 2009;327:106-20.
- [24] Arnold WH, Meisenbach V. 3-D reconstruction of a human fetus with combined holoprosencephaly and cyclopia. *Head Face Med.* 2009;5:14.
- [25] Arnold WH, Sperber GH, Machin GA. Cranio-facial skeletal development in three human synophtalmic-holoprosencephalic fetuses. *Anat Anz.* 1988;180:45-53.
- [26] Cannistrá C, Barbet P, Parisi P, Iannetti G. Cyclopia: a radiological and anatomical post mortem study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001;29:150-5.
- [27] Kjaer I, Keeling JW, Fischer Hansen B, Becktor KB. Midline skeletodental morphology in holoprosencephaly. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:357-63.

Légendes des figures

Figure 1 : Section sagittale médiane d'un fœtus humain âgé de 20 semaines de gestation. Trois points d'ossification sont visibles : a : basi-pré-sphénoïde b : basi-post-sphénoïde et c : basi-occipital. Ces points sont séparés par des synchondroses : 1 : synchondrose inter-sphénoïdale, 2 : synchondrose occipito-sphénoïdale. Hyp : hypophyse.

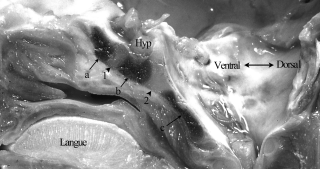
Figure 2 : Aspect histologique de la synchondrose inter-sphénoïdale. Cette région est formée de cartilage (Cart) située entre deux pièces osseuses (Bo). Deux zones de cartilage de croissance peuvent être observées (flèches).

Figure 3 : Origine embryonnaire possible de la base du crâne chez l'être humain. En gris clair sont représentées les régions qui dérivent des crêtes neurales. En gris foncé sont indiquées celles qui proviennent du mésoderme.

Figure 1: Mediosagittal section of a human fetus (20 weeks' gestation). Three ossification points are visible: a: basi-pre-sphenoid, b: basi-post-sphenoid, c: basi-occipital. These points are separated by synchondroses: 1: inter-sphenoidal synchondrosis, 2: occipito-sphenoidal synchondrosis. Hyp: pituitary gland.

Figure 2: Histological aspect of the inter-sphenoidal synchondrosis. This region is formed by cartilage (Cart) located between two bone structures (Bo). Two growth plates can be observed (arrows).

Figure 3: Possible embryonic origin of the skull base in humans. Light gray: regions derived from the neural crests; dark gray: regions derived from the mesoderm.



Hyp

a

1

b

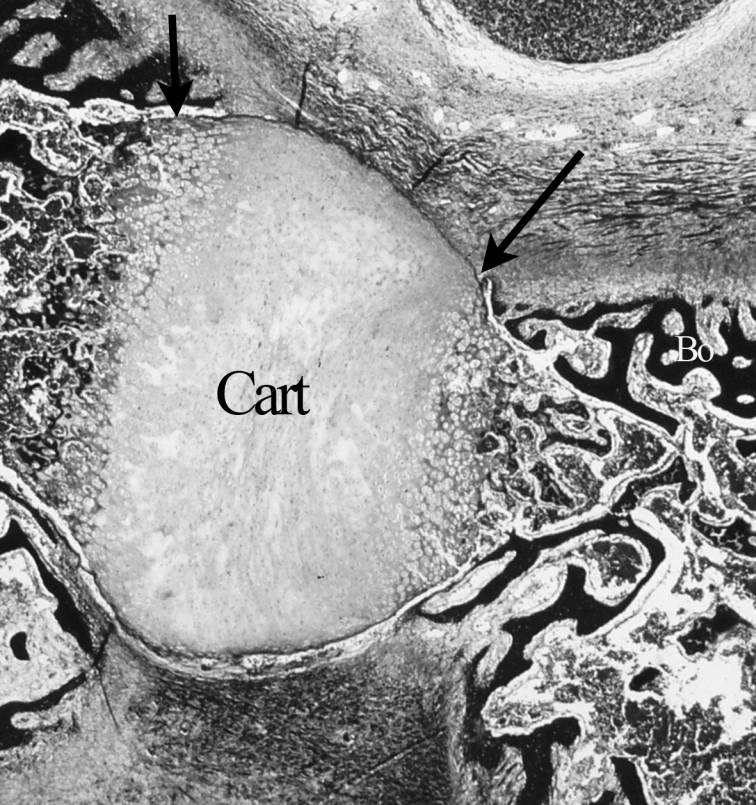
2

c

Ventral

Dorsal

Langue



Cart

Bo

