

La formation de la tête des vertébrés : faits et hypothèses

Head formation in the vertebrates : facts and hypotheses

S. Louryan

Laboratoire d'Anatomie et Embryologie, Faculté de Médecine, U.L.B.

RESUME

Une des caractéristiques les plus significatives des vertébrés est, qu'en tant que " crâniates ", ils possèdent une tête. Leur développement présente certaines similitudes avec celui des céphalocordés, qui en constituent un " groupe-frère ". L'amphioxus possède une vésicule cérébrale antérieure rudimentaire, avec un œil frontal unique. Les vertébrés se singularisent par la formation d'un crâne " nouveau ", rendu possible par les cellules dérivées des crêtes neurales et celles en provenance des placodes ectodermiques.

A la lumière de la littérature, nous discutons ici un scénario possible, selon lequel une extension de l'aire d'induction neurale primaire entraîne un élargissement du prosencéphale, suivi par une extension du processus de migration des cellules des crêtes neurales.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 98-102

ABSTRACT

One of the most important features of vertebrates is that, as craniates, they have a head.

They present some developmental similarities with the cephalochordates, which constitute a brother group of the vertebrates. The amphioxus has a rudimentary brain vesicle, with a frontal single eye. The vertebrates differ by formation of a " new " skull, largely developed from neural crest and placodic cells. At the light of common literature, we discuss here a possible scenario in which an enlargement of the primary neural induction process gives rise to an extension of the forebrain, followed by increased neural crest cell migration.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 98-102

Key words : vertebrates, head, cephalochordates, amphioxus, neural crest

INTRODUCTION

Le fait que les vertébrés sont dotés d'une tête paraît à ce point naturel qu'il est rare qu'on s'interroge sur les modalités d'apparition de cette tête au cours de l'évolution. Cependant, comme on le verra plus loin, l'apparition et la complexification de la tête constituent des événements-clés qui témoignent de l'individualisation du sub-phylum des vertébrés au sein du phylum des cordés.

LA TÊTE DES VERTEBRES : PARTICULARITES EMBRYOLOGIQUES¹⁻³

Même si le plan d'organisation " général " de la tête des vertébrés ne semble pas se différencier fondamentalement de celui du tronc (on y retrouve du tissu nerveux, de l'os, des muscles, etc.), le développement céphalique offre des particularités propres suffisamment

singulières pour justifier une petite mise au point préliminaire.

Comme dans le tronc, la gastrulation aboutit, dans la tête, à la mise en place des trois feuillets fondamentaux : l'**ectoblaste**, le **mésoblaste** et l'**endoblaste**.

Cependant, si le **mésoblaste latéral** est abondant dans le tronc et donne lieu à de nombreux dérivés (cavités séreuses, myocarde, canal de Müller, etc.), il ne joue qu'un rôle très limité dans la céphalogenèse. Quant au **mésoblaste para-axial** ou **somitique**, il fait l'objet d'une segmentation dans le tronc, laquelle mène à la formation de **somites** (Figure 1), ébauches des vertèbres, des côtes, des muscles du tronc et des membres. Dans la tête, cependant, cette segmentation demeure assez fugace, et génère des **somitomères**, c'est-à-dire des somites " inachevés ". Ceux-ci se

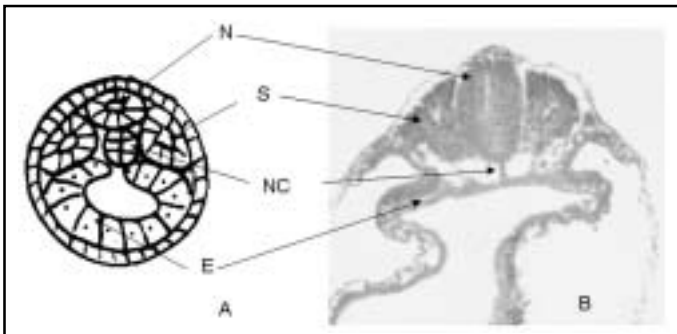


Figure 1 : Comparaison entre une gastrula d'*Amphioxus* (A) et le tronc d'un embryon de souris de 10 jours (B) (coupe transverse, pyronine-vert de méthyle). E : endoblaste, N : tube neural, NC : notochorde, S : somites.

répartissent en deux groupes : les **somitomères pré-otiques** (ébauches des muscles oculomoteurs), et les **somitomères post-otiques**, dont les 4 derniers donnent les "**somites occipitaux**". Ceux-ci, mieux différenciés, sont à l'origine du basi- et de l'exo-occipital, et des muscles linguaux. Entre ces deux groupes subsiste temporairement un mésoblaste indivis assez évanescent.

Une conception "classique" suppose que les muscles "branchiaux" (futurs muscles masticateurs, faciaux et "viscéraux") proviennent du mésoblaste latéral ("hypomère"). Cependant, il a été démontré qu'ils dérivent aussi des somitomères⁴⁻⁷. Les myoblastes des 3 premiers arcs branchiaux dérivent des somitomères pré-otiques et du mésoblaste somitique "indivis" de la région otique, tandis que ceux destinés à migrer dans les arcs 4 et 6 musculature pharyngienne et laryngée proviennent des somites "occipitaux"².

Ce qu'il y a de plus remarquable dans la céphalogenèse, c'est le rôle dévolu aux cellules dérivées des crêtes neurales. Celles-ci émigrent assez précocement de la gouttière cérébrale et envahissent la totalité de l'extrémité céphalique. Certaines d'entre elles s'échappent de la tête, puisqu'elles vont coloniser le tronc, générant les sympathoblastes digestifs jusqu'au futur angle splénique du côlon, et participant à la septation bulbaire du cœur.

Contrairement à ce qui se passe dans le tronc, où leur rôle est plus limité, les cellules dérivées des crêtes neurales céphaliques sont **squelettogènes**. La majorité du squelette crânien en dérive, de même que les odontoblastes (cellules productrices de dentine), et la gaine conjonctive de multiples muscles et vaisseaux céphaliques.

Ces cellules sont émises selon un *pattern* segmentaire correspondant à celui de l'encéphale embryonnaire. Elles expriment les mêmes gènes que les segments du tube cérébral qui les ont générées, notamment le code **Hox**, lequel s'exprime selon un gradient rostro-caudal, à partir du 3^{ème} rhombomère (Figure 2).

Ce code est constitué de 4 "*clusters*" parallèles (Hoxa à Hoxd) issus du quadruplement du *cluster* uni-

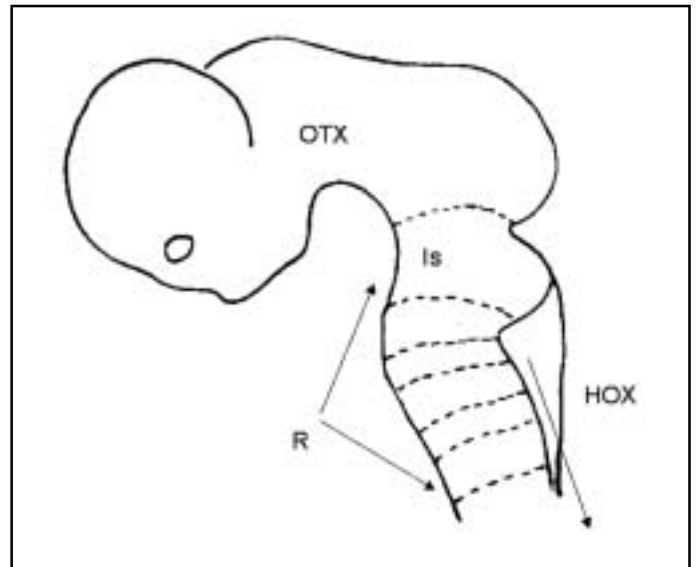


Figure 2 : Transition entre l'expression d'OTX et celle du code Hox dans l'encéphale d'un embryon de vertébré. Is : isthme. R : rhombomères. Modifié d'après Suda et al⁹.

que du code **Hom** de la drosophile. Ce système assez complexe correspond aux célèbres "gènes homéotiques" ou "gènes à homéobox", qui codent pour des facteurs de transcription qui spécifient la destinée d'un segment donné. Ce code se poursuit dans le tronc, où il détermine l'individualisation de chaque vertèbre.

Le territoire le plus rostral (en "avant" du 3^{ème} rhombomère), correspondant à la région du **prosencephale**, du **mésencéphale** et de la partie la plus crâniale du **rhombencéphale**, est le lieu d'expression d'un autre code, appelé **OTX** (homologue du gène **Orthodenticle** de la drosophile). La région où se situe la transition entre les deux codes est appelée isthme, et joue un rôle très important dans le développement du tronc cérébral sous le nom d'organisateur isthmique^{8,9} (Figure 2).

Au cours de la céphalogenèse des vertébrés, un rôle très important est joué par les cellules **placodiques**. Il s'agit de cellules migrantes issues de placodes, qui sont des zones épaissies et spécialisées de l'ectoblaste. Elles président au développement des **organes des sens** (oreille interne, fosse olfactive, papilles gustatives, etc.), des ganglions des **nerfs crâniens** (avec les crêtes neurales), et de certaines **glandes endocrines** (hypophyse, parathyroïdes) ainsi que du thymus. Elles sont souvent induites par le tissu neural sous-jacent.

DES CORDES AUX VERTEBRES

Diverses hypothèses ont été émises relativement à l'origine du phylum des **cordés**. Les annélides ont longtemps constitué un groupe - candidat potentiel. Néanmoins, un certain consensus règne quant à affirmer que les **échinodermes** présentent maintes analogies avec les cordés, dont sont manifestement issus les vertébrés¹⁰.

Quelles sont les caractéristiques essentielles de ceux-ci ? Ce sont des **coelomates deutérostomes épineuriens à symétrie bilatérale**. Le terme deutérostome signifie que le blastopore embryonnaire détermine ultérieurement l'orifice anal. Chez les protostomes (annélides, arthropodes), le blastopore s'identifie à l'orifice oral. Le terme épineurien signifie que le tube neural est en situation dorsale, alors qu'il est ventral chez les hyponeuriens (par exemple les arthropodes). Les cordés présentent le même plan d'organisation, et ce qui les différencie des vertébrés est la persistance de la corde dorsale et l'absence de squelette interne.

Les cordés comprennent les **urocordés** (ascidies) qui, au stade adulte, vivent en colonies "fixées", et les **céphalocordés**, dont le représentant le plus connu est l'**amphioxus**. Le développement embryonnaire des cordés présente de multiples analogies avec celui des échinodermes, et la larve de l'ascidie est assez semblable à celle des oursins. Par ailleurs, l'embryon d'*amphioxus* présente un plan d'organisation qui annonce déjà celui des vertébrés, avec notamment des somites de part et d'autre de la notochorde (forme embryonnaire de la corde) (Figure 1).

La génétique moléculaire nous suggère que la divergence entre les cordés et les échinodermes se soit produite il y a environ 1 milliard d'années, soit au **précambrien**^{11,12}. Le groupe des **hémicordés**, comportant le ver fouisseur **balanoglosse**, pourrait représenter un témoin de cette transition.

Comme leur nom l'indique, les céphalocordés se caractérisent par l'existence d'une tête.

L'*amphioxus*, également appelé **branchiostoma**, ou encore **lancelet** est un petit animal de 5 cm de long qui vit dans les sables côtiers. Il possède une corde, un tube neural et une vésicule nerveuse antérieure. Un organe visuel unique analogue à un œil se situe dans la partie dorsale de la tête. Des masses musculaires segmentées, dérivées des somites, assurent sa locomotion^{13,14} (Figure 3).

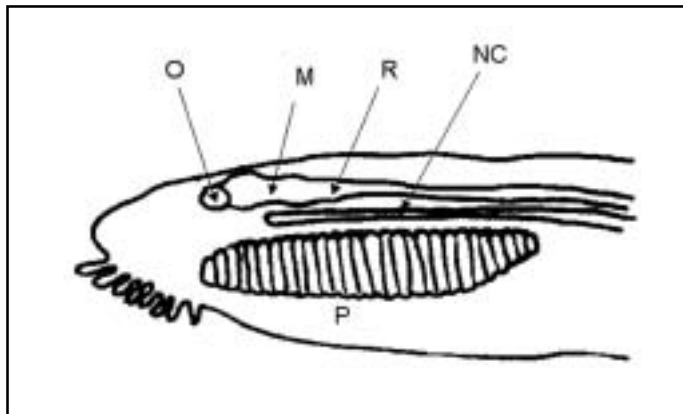


Figure 3 : Représentation schématique de l'extrémité céphalique de l'*Amphioxus*. M : mésencéphale, NC : notochorde, O : œil, P : pharynx, R : rhombencéphale. Modifié d'après Butler¹⁴.

Les vertébrés les plus anciens, outre les mystérieux "**conodontes**" dont on ne connaît que les denticules, correspondent aux "**agnathes**", ou poissons sans mâchoires. Parmi eux, les **ostracodermes** étaient recouverts d'une plaque osseuse dermique recouverte de denticules homologues à des dents, et contenant de la dentine. Ils ont connu leur apogée il y a 400 millions d'années. Certains agnathes subsistent actuellement : ce sont les **cyclostomes** (myxines, lamproie), dont le développement est riche d'enseignements relatifs à la segmentation embryonnaire primitive¹⁵. Il est à remarquer que les vertébrés postérieurs aux agnathes et aux **sélaciens** (poissons cartilagineux recouverts d'écailles placoides de nature denticulaire. Exemple : requin.) ont perdu la capacité de générer des dents ailleurs que dans la cavité buccale, comme si les cellules de la crête neurale **céphalique** étaient les seules à conserver des propriétés odontogènes¹³ (phénomène restrictif ?).

PARTICULARITES DES VERTEBRES

Le systématique du règne vivant est désormais dominée par l'**analyse cladistique**. Le **cladisme**, ou **systématique phylogénétique de Hennig**, repose sur l'analyse et le dénombrement des caractères **primitifs**, ou **plésiomorphes**, partagés par un ancêtre et son descendant, et des caractères **dérivés** (ou **apomorphes**), également appelés **synapomorphies** s'ils sont partagés par tout un groupe de descendants¹².

Les vertébrés partagent un certain nombre de synapomorphies dévolues aux **échanges gazeux** et à la **nutrition**. Le développement du dispositif anatomique y afférent implique des populations cellulaires issues des crêtes neurales et des placodes ectodermiques, et ce dispositif est bien entendu situé dans la tête.

Il s'agit de l'**appareil branchial**, des **nerfs crâniens**, des **organes des sens spécialisés**, du **système chromaffine**, du **squelette crânien**, et lorsqu'il existe, du **bouclier dermique** des agnathes et des premiers **gnathostomes** ou poissons à mâchoire (les **placodermes**)^{16,17}.

Il s'ensuit que la crête neurale est indispensable au développement céphalique des vertébrés, et que les caractéristiques propres de ceux-ci demeureraient lettre morte sans les potentialités propres de cette lignée cellulaire.

LA CEPHALISATION DES VERTEBRES : PERTINENCE ET LIMITES D'UN SCENARIO

Avant d'ébaucher et de discuter ici d'un scénario proposé pour "expliquer" la genèse de la tête des vertébrés, il serait utile de délimiter les frontières de celle-ci.

En réalité, la transition tête - tronc n'est point linéaire (Figure 4). La tête inclut l'ensemble de l'encéphale, ainsi que les arcs branchiaux, et la

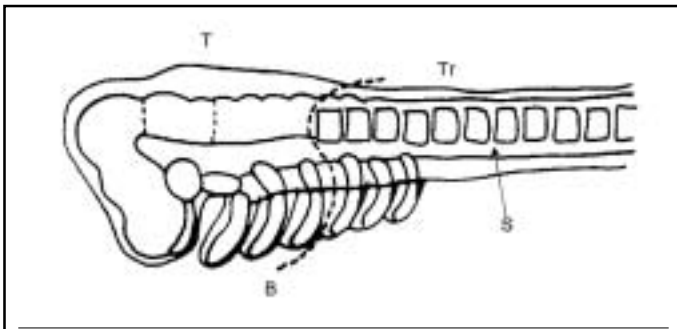


Figure 4 : Représentation schématique de la transition tête-tronc chez un embryon de vertébré. B : arcs branchiaux, S : somites, T : tête, Tr : tronc. Modifié d'après Kuratani et al¹⁹.

musculature hypobranchiale (qui devient la musculature linguale). *Sensu stricto*, les premiers somites " vrais " en sont exclus, dont les somites " occipitaux ". C'est cependant ces mêmes somites qui donnent origine à la musculature linguale, ce qui constitue un paradoxe apparent. Il faut remarquer que les sclérotomes issus de ces somites donnent lieu au développement de la partie basse de l'os occipital, os crânien qui ne dérive guère des crêtes neurales, et qui ne s'incorpore dans le crâne que secondairement, à partir des sélaciens. Il s'agit donc d'une sorte de " crâniatisation " d'une structure primitivement troncale^{18,19}. On connaît par ailleurs la nature " vertébrale " de cet os, déduite pour la première fois par **Goethe** et confirmée par l'analyse génétique²⁰.

Le fait que la crête neurale soit indispensable au développement de la tête constitue un truisme. Certains auteurs (Gans, Northcutt) sont allés au-delà, en émettant l'hypothèse que la tête des vertébrés constituait une néoformation intégrale, propre à eux, et rendue possible par les potentialités des crêtes neurales et des placodes ectodermiques^{16,17}.

Cependant, l'observation attentive du développement de l'*amphioxus* permet de nuancer cette vision.

Nous avons vu plus haut que le cerveau antérieur des vertébrés exprime les gènes **OTX** (OTX 1 et 2), tandis que le rhombencéphale est le lieu d'expression du code **Hox**. Or, la vésicule " cérébrale " antérieure de l'*amphioxus*, toute rudimentaire qu'elle fût, exprime le gène **amphi-OTX**, homologue des gènes OTX des vertébrés. La limite crâniale de l'expression du gène **amphi-Hoxb3** de l'*amphioxus* a été déterminée; elle est l'homologue de la transition entre le 3^{ème} et le 4^{ème} rhombomère chez les vertébrés^{21,22} (Figure 5). Il existe donc un équivalent de " cerveau antérieur " chez les céphalocordés. S'y ajoute enfin la présence d'un œil unique frontal, équivalent de l'œil des vertébrés¹⁴.

Il est à remarquer qu'il existe chez les vertébrés une malformation appelée **cyclotocéphalie**, associant une cyclopie ou une synophtalmie, une hypoplasie prosencéphalique et mésencéphalique et l'absence de cavité buccale et/ou de mandibule²³. Connue dans l'espèce humaine, elle peut correspondre chez la souris à

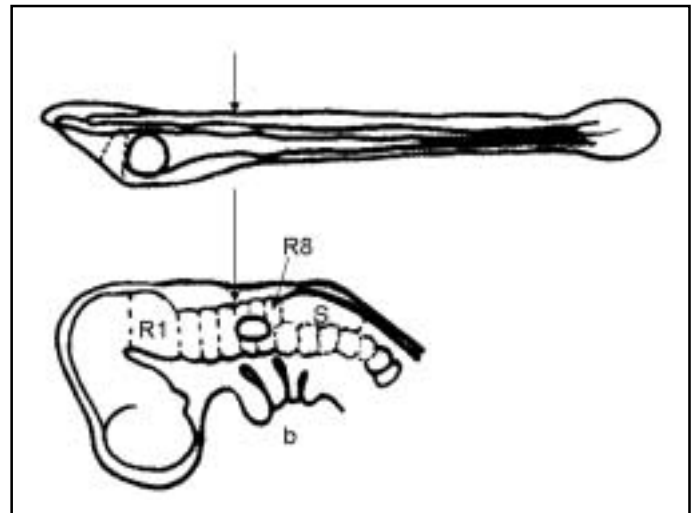


Figure 5 : Indices suggérant l'existence d'une vésicule cérébrale antérieure chez l'*Amphioxus*. Les flèches désignent la limite rostrale d'expression des gènes **Hoxb3** et **Amphi-Hoxb3**. B : arcs branchiaux, R1 à 8 : rhombomères, S : somites. Modifié d'après Le Douarin¹³.

une mutation d'**OTX**, et suggère une sorte d'atavisme impliquant un retour à un plan d'organisation ancestral (Figure 6)²⁴.

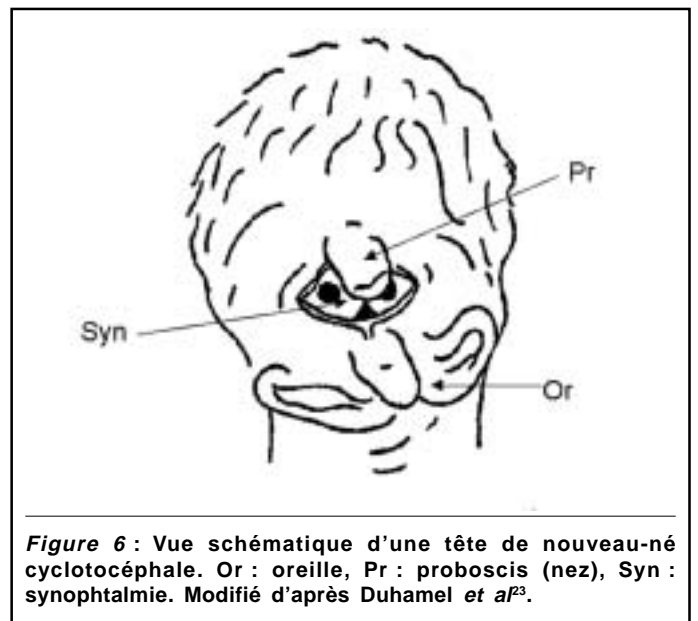


Figure 6 : Vue schématique d'une tête de nouveau-né cyclotocéphale. Or : oreille, Pr : proboscis (nez), Syn : synophtalmie. Modifié d'après Duhamel et al²³.

A une vision relativement " univoque " du processus transitionnel s'est substitué un concept plus nuancé, basé sur une analyse détaillée de la neuro-anatomie comparée des céphalocordés et des vertébrés. Ce processus a été suggéré par Butler¹⁴.

La transition supposerait une extension latérale de l'expression des **inducteurs neuraux primaires** (*Bone morphogenetic proteins, BMP's, et Chordin*)^{1,25}, menant à un élargissement de l'aire cérébrale. Les conséquences en seraient l'apparition d'yeux pairs, de la lame alaire (lieu de développement des neurones afférents du tronc cérébral) et, corrélativement à l'extension de la gouttière cérébrale, une majoration nette des populations cellulaires issues de la crête neurale, permettant le développement du " nouveau " crâne. Ce

même raisonnement s'applique aux placodes, qui sont largement induites par le système nerveux. Il en résulte globalement de nouvelles potentialités dans les relations actives de l'animal avec son environnement.

PROBLEME DE LA SEGMENTATION

Comme la majorité des invertébrés, les vertébrés sont des organismes qui, du moins à l'état embryonnaire, sont hautement segmentés. Il est assez singulier de constater que les échinodermes et les hémicordés ne le sont guère²⁶.

Nous avons vu qu'il existait chez les vertébrés des somitomères pré-otiques, de visibilité fugace, et essentiellement destinés à générer les muscles oculomoteurs. Leur nombre semble varier selon les espèces (de 3 à 8 selon les auteurs^{26,27}), et leur visibilité brève au cours de l'ontogenèse est source de discussions et de désaccord quant à leur nombre dans chaque espèce.

Ils présentent une continuité morphologique et/ou histochimique avec les ébauches musculaires des 2 premiers arcs branchiaux, dont les myoblastes en sont issus^{4,7}. Bien qu'ils puissent être individualisés chez certaines espèces (dont les sélaciens), certains auteurs tendent à les assimiler à une nappe de mésoblaste indivis¹⁷. Dans ce cas, la segmentation de cette région serait davantage déterminée par la branchiomérisation, les paires de nerfs crâniens, ou la segmentation encéphalique : le prosencéphale se subdivise en effet fugacement en **prosomères**²⁸. Cette segmentation rostrale est totalement indépendante du code Hox, et tout porte à croire qu'elle correspond à une "néosegmentation" développée dans la tête néoformée, obéissant à la tendance spontanée à la métamérisation observée tant chez les hyponeuriens que les épineuriens. Du reste, l'équivalent d'OTX, *Orthodenticle*, s'exprime dans l'extrémité rostrale de la drosophile⁹, dont la segmentation exemplaire est bien connue. Le code OTX est donc potentiellement source d'information "segmentaire" dans la région où il est amené à s'exprimer.

Il est enfin à remarquer que le passage des céphalocordés aux vertébrés s'est accompagné de la transformation d'un "cluster" Hox unique en un quadruple code, ce qui s'accompagne nécessairement d'un enrichissement de l'information segmentaire, nécessaire à la complexité requise par le système branchial et les nerfs crâniens associés²⁶.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carlson BM : Human embryology and developmental biology. 3rd edition. Philadelphia, Mosby, 2004
2. Francis-West PH, Robson L, Evans DJR : Craniofacial development : the tissue and molecular interactions that control development of the head. *Adv Anat Embryo Cell Biol* 2003 ; 169 : 1-144
3. Wilkie AOM, Morriss-Kay GM : Genetics of craniofacial development and malformation. *Nature Genetics* 2001 ; 2 : 458-68
4. Noden DM : Patterning of avian craniofacial muscles. *Devel Biol* 1986 ; 116 : 347-56
5. Noden DM : Interaction and fates of avian craniofacial mesenchyme. In : Thorogood P, Tickle C, eds. Craniofacial development. *Development* 1988 ; 103 (Suppl) : 121-40
6. Louryan S : Morphogenèse des ébauches musculaires branchiales chez l'embryon de souris : corrélation avec les observations recueillies chez le poulet, chez *Mabuia Megalura (Lacertilia : scincidae)* et chez *Scyllium Canicula (Chondrichthyes : selachii)*. *Eur Arch Biol (Bruxelles)* 1990 ; 101 : 65-75
7. Milaire J : Sites of aspecific ATP-phosphodolase activity in the branchial region of chick embryos, with particular emphases on the myogenic cell population. *Eur J Morphol* 1999 ; 37 : 1-16
8. Slack J : Biologie du développement. Bruxelles, De Boeck Université, 2004
9. Suda Y, Matsuo I, Kuratani S, Aizawa S : OTX1 function overlaps with OTX2 in development of mouse forebrain and midbrain. *Genes Cells* 1996 ; 1 : 1031-44
10. Hildebrand M : Analysis of vertebrate structure. 3rd edition. New York, Wiley, 1988
11. Wray GA, Levinton JS, Shapiro LH : Molecular evidences for deep Precambrian divergences among metazoan phyla. *Science* 1996 ; 274 : 568-73
12. Kemp TS : Fossil evolution. New York, Oxford University Press, 1999
13. Le Douarin N : Des chimères, des clones et des gènes. Paris, Odile Jacob, 2000
14. Butler AB : Chordate evolution and the origin of craniates : an old brain in a new head. *Anat Rec (New Anat)* 2000 ; 261 : 111-25
15. de Beer GR : The development of the vertebrate skull. New York, Oxford University Press, 1937
16. Gans C, Northcutt RG : Neural crest and the origin of vertebrates : a new head. *Science* 1983 ; 220 : 268-74
17. Gans C : Evolutionary origin of the vertebrate skull. In : BK Hall, ed. The vertebrate skull. Vol 2 : patterns of structural and systematic diversity. Chicago, Univ. of Chicago Press, 1993 : 1-35
18. Couly G, Coltey PM, Le Douarin NM : The triple origin of skull in higher vertebrates : a study in quail-chick chimeras. *Development* 1993 ; 117 : 409-29
19. Kuratani S, Matsuo I, Aizawa S : Developmental patterning and evolution of the mammalian viscerocranium : genetic insights into comparative morphology. *Develop Dyn* 1997 ; 209 : 139-55
20. Louryan S : L'origine vertébrale de l'os occipital : de Goethe aux mutations homéotiques. *Semper* 1998 ; 224 : 35
21. Holland LZ, Holland ND : Chordate origins of the vertebrate central nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1999 ; 9 : 596-602
22. Le Douarin N : La crête neurale et l'évolution des vertébrés. *Bull Acad Roy Méd Belg* 2001 ; 156 : 521-31
23. Duhamel B, Haegel P, Pagès R : Morphogenèse pathologique, "des monstruosités aux malformations". Paris, Masson, 1966
24. Louryan S, Vanmuylder N, Rooze M : Computed tomography of a cyclotocephalic neonate. *Surg Radiol Anat* 2002 ; 24 : 319-23
25. Louryan S : Génétique du développement embryonnaire des mammifères : une introduction. Intérêt dans l'étude des malformations congénitales. *Revue ABTL* 2003 ; 30 : 277-86
26. Hall BK : Evolutionary developmental biology. 2d edition. London, Chapman & Hall, 1998
27. Jacobson AG : Somitomeres : mesodermal segments of vertebrate embryos. In : Thorogood P, Tickle C, eds. Craniofacial development. *Development* 1988 ; 103 (Suppl) : 209-20
28. Milaire J : Histochemical aspects of organogenesis in vertebrates. Part II : central nervous system. Stuttgart, Fisher, 1992

Correspondance et tirés à part :

S. LOURYAN
Faculté de Médecine
Laboratoire d'Anatomie et Embryologie
Route de Lennik 808 CP 619
1070 Bruxelles

Travail reçu le 13 août 2004 ; accepté dans sa version définitive le 19 octobre 2004.