

Si les poules avaient des dents ?

If the chicks would have teeth ?

S. Louryan

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

RESUME

Les Oiseaux ont divergé des autres archosauriens il y a 130 millions d'années.

A l'exception des Oiseaux les plus " primitifs " du Crétacé, ils ont perdu la possibilité de fabriquer des dents.

*Le développement dentaire requiert des interactions épithélio-mésenchymateuses, qui impliquent l'expression de nombreux gènes, qui commencent à être connus de manière précise. Quatre expériences différentes ont permis d'obtenir des rudiments dentaires chez l'embryon de poulet. L'association d'ectoderme oral de poulet avec du mésenchyme molaire de souris, l'exposition d'ectoderme oral de poulet à des BMP's et des FGF's, la transposition de crêtes neurales de souris dans de jeunes embryons de poulet et l'utilisation d'une mutation du gène *Talpid* ont mené à la genèse d'ébauches dentaires chez l'embryon de poulet.*

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 173-6

ABSTRACT

130 millions years ago, birds have diverged from other archosaurs. Except the most primitive birds of the cretaceous, they lost the property to produce teeth.

Tooth development requires complex epithelial-mesenchymal interactions, which imply the expression of numerous genes, which begin to be well known.

*Four different experiments have permitted to obtain tooth rudiments in chick embryos. The association of oral chick ectoderm with mouse molar mesenchyme, the exposition of oral chick ectoderm to BMP's and FGF's, the transposition of mouse neural crest in young chick embryos, and the use of a *Talpid* mutation lead to tooth anlage development in the chick embryo.*

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 173-6

Key words : birds, chick, tooth, evolution, development, genes

INTRODUCTION

L'expression " quand les poules auront des dents " fait partie de ces formules à l'emporte-pièce qui fleurissent dans les conversations courantes, à ce point que ceux qui en font usage ne réfléchissent pas ou plus à la portée réelle qu'elle recèle.

Pourtant, à y regarder de près, et pour autant qu'on se donne la peine de faire un petit inventaire de la question, on se voit contraint d'admettre qu'il pourrait être bien imprudent d'accorder foi à un tel aphorisme, car, comme nous le verrons, il n'est pas impossible que des poules puissent avoir des dents. L'action conjuguée de l'embryologie expérimentale et de la biologie du développement sur l'embryon de poulet a en effet permis le développement de germes dentaires dans certaines conditions expérimentales.

L'ORIGINE DES OISEAUX¹

Les Oiseaux font partie, avec les Crocodiliens et les Dinosauriens, du groupe des **Archosaures**. Ils se sont différenciés dès le Jurassique, il y a près de 200 millions d'années à partir de certains dinosaures carnivores, les Théropodes. Les Oiseaux du Jurassique (*Archaeopteryx*) et du Crétacé (*Ichthyornis*, *Hesperornis*, etc.) avaient la particularité de porter de petites dents, semblable à celles des dinosaures carnivores. Au-delà de cette période, les Oiseaux semblent avoir perdu la possibilité de produire des dents.

LE DEVELOPPEMENT DES DENTS : UN PROCESSUS COMPLEXE

On sait depuis longtemps que le développement dentaire implique deux populations cellulaires : l'ectoderme oral, responsable de la production de

l'émail via les **améloblastes**, et le mésenchyme sous-jacent, qui produit les cellules à dentine ou **odontoblastes**. Les processus délicats qui président à la mise en place de ces deux populations cellulaires constituent ce que d'aucuns ont appelé des "interactions épithélio-mésenchymateuses"².

Les traces de ces interactions furent d'abord très indirectes. On chercha, grâce à l'histochimie classique, les transferts de propriétés (sécrétion de glycosaminoglycans, fabrication d'ARN, etc.) d'une ébauche à l'autre^{3,4}. L'apparition de l'immunohistochimie permit d'identifier les molécules de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, molécules d'adhésion, etc.) abondantes au sein du germe dentaire⁵. D'autre part, les techniques de l'embryologie expérimentale permirent de démontrer chez les Amphibiens que le mésenchyme odontogène dérivait des cellules des **crêtes neurales**, dont on connaît déjà le rôle majeur dans le développement céphalique⁶.

Enfin, la révolution vint de la génétique du développement. Au milieu des gènes innombrables qui permirent d'élucider les processus de contrôle du développement embryonnaire, certains d'entre eux s'avérèrent non seulement s'exprimer de manière privilégiée dans le germe dentaire, mais de surcroît présenter une grande sélectivité tissulaire au cours de leur expression.

VERS UN SCENARIO COHERENT⁷⁻¹¹

Le développement dentaire commence par un épaississement ectodermique continu, en "lame" appelé lame dentaire, sous lequel se concentrent des cellules mésenchymateuses dérivées des crêtes neurales céphaliques. Au stade d'initiation du processus, l'ectoderme stomodéal exprime le gène **Pitx-2**. Au stade de la lame dentaire, il va exprimer un grand nombre de gènes : **Shh**, **BMP-4**, **Wnt-10**, **FGF-8**, **Midkine**, **Lef-1**, **Pitx-1** et **2**. Sous l'influence de ces expressions, le mésenchyme va à son tour exprimer **Msx-1** et **2**, **Pax-9** (qui sont tous trois des gènes à homéobox), **Barx-1**, **Pitx-1** et **activine βA**.

Morphologiquement, l'épithélium dentaire, dit adamantin, va s'invaginer à l'emplacement des futurs bourgeons dentaires, formant le stade dit "du bourgeon" (Figure 1). Dans les espaces non destinés à générer des dents, les futurs diastèmes seront programmés par une réduction d'expression de **MSX-1** et **2**, et **BMP-2** et **4**.

Au stade du bourgeon, l'épithélium exprime les gènes **Shh**, **BMP-2**, **Wnt-10**, **Lef-1**, **Pitx-2** et **Follistatine**, tandis que le mésenchyme exprime **Lef-1**, **Barx-1**, **Msx-1** et **2**, **Pax-9**, **Dlx-2**, **BMP-4** et **Midkine**.

En réalité, les deux populations cellulaires s'influencent mutuellement. Dans le mésenchyme, **Pax-9** entraîne l'expression de **BMP-4**, laquelle suscite l'expression de **Msx-1**. Celui-ci est responsable de l'apparition, toujours dans le mésenchyme, de **FGF-3**,

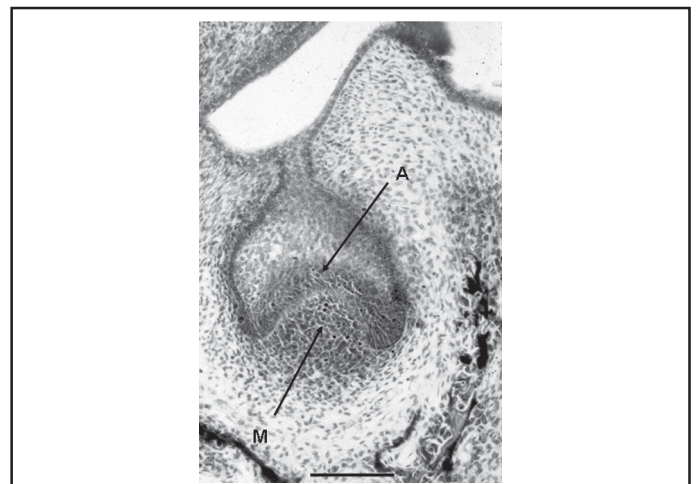


Figure 1 : Germe dentaire d'un embryon de souris de 14 jours. A : organe adamantin ; M : mésenchyme dentaire. Echelle : 100 μm.



Figure 2 : Germe dentaire "en cloche" d'un fœtus humain de 6 mois. Le germe de la dent "définitive" se situe en haut à gauche. Echelle : 6 mm.

Dlx-2 et **Ptc**. Cependant, **BMP-4** exerce aussi une influence sur l'épithélium adamantin, qui, en réponse, va exprimer **Msx-2**, et **P 21**.

Vient ensuite le stade de la cupule dentaire (Figure 2), où on voit le bourgeon se déprimer, la dépression accueillant le mésenchyme dentaire.

La partie centrale de la dépression forme un nodule appelé "nœud de l'émail"^{12,13}, qui va constituer le centre organisateur du germe. Il contrôle la prolifération des populations cellulaires voisines, via l'expression de **FGF-2** et **4**, et tout en se caractérisant lui-même par une absence de prolifération. Il exprimera aussi **BMP-2** et **4**, **Msx-2** et **4**, ainsi que **p21**, qui vont déclencher au sein du nœud lui-même un signal d'apoptose (Figure 3). Dans les dents à cuspides multiples, le nœud de l'émail est démultiplié. La régulation du nombre de cuspides est déterminée par le nombre de nœuds et par l'expression de l'**Ectodin**¹⁴.

Le nœud de l'émail est hypoplasique dans le modèle murin de la dysplasie ectodermique humaine

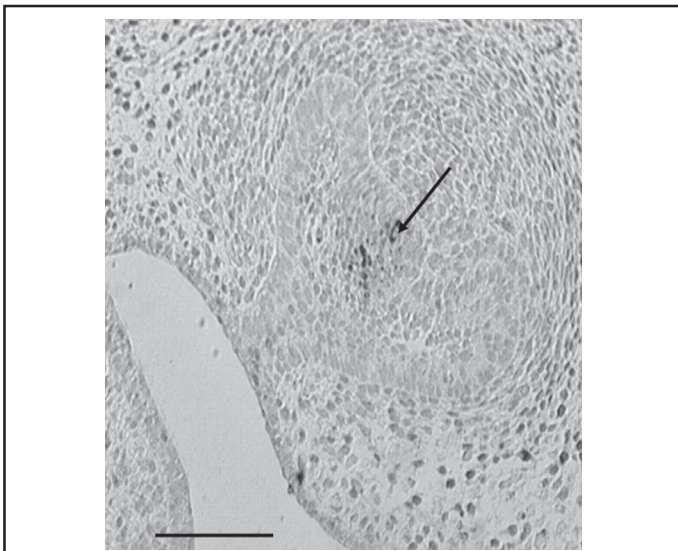


Figure 3 : Germe dentaire d'un embryon de souris de 15 jours, coloration TUNEL permettant d'identifier l'apoptose dans le nœud de l'émail (flèche). Document obtenu grâce à l'amabilité de V. Hertveldt. Echelle : 100 µm.

liée à l' X^{15} , affection où l'on rencontre des hypoplasies ou aplasies des phanères.

Un certain nombre d'anomalies dentaires commencent à s'expliquer par des perturbations de l'expression des gènes qui contrôlent l'odontogenèse. Certaines agénésies sont ainsi expliquées chez la souris par des troubles de l'expression de ***Msx-1 et 2***, ***activine βA***, ainsi que par la présence du gène ***EDA*** de la dysplasie ectodermique. La mutation du gène ***Otlx-2*** entraîne des hypoplasies dentaires¹⁰. La déficience en ***Ectodin*** (inhibiteur des BMP's) entraîne un trouble de la segmentation dentaire, avec des molaires ectopiques et un patron de cuspides altéré¹⁴.

LES DENTS DES POULETS

Les germes dentaires sont susceptibles de se développer *in vitro* en culture organotypique¹⁶ (Figure 4).

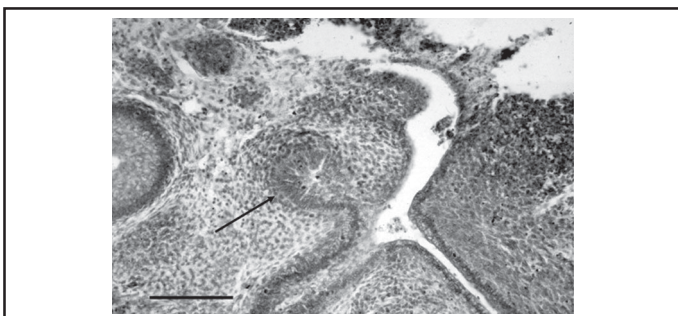


Figure 4 : Germe dentaire (flèche) développé dans un explant d'arc mandibulaire d'embryon de souris de 10 jours cultivé *in vitro* pendant 3 jours. Coloration au bleu de toluidine. Echelle : 100 µm.

En 1980, Kollar et Fisher¹⁷ ont associé, dans des cultures intraoculaires, de l'épithélium des deux premiers arcs branchiaux d'embryons de poulet de

5 jours avec du mésenchyme de molaires d'embryons de souris de 16 à 18 jours.

Le résultat de l'expérience était inespéré : du tissu "dentaire" est apparu au sein des explants, depuis un germe désorganisé, semblable à un odontome, jusqu'à une dent bien formée, avec des tubuli dentaires.

Cette expérience a été fortement contestée : compte tenu de l'adhésion qui lie fortement l'ébauche épithéliale au mésenchyme sous-jacent, l'organe adamantin n'était-il pas issu d'épithélium de souris transplanté involontairement ?

Le célèbre biologiste Stephen Jay Gould¹⁸, saluant l'expérimentation, parle d'un retour à une situation ancestrale, un "atavisme".

En 2000, Chen *et al.*¹⁹ constatent qu'il existe chez les Oiseaux une structure qui évoque la lame dentaire des molaires des souris. Cette "lame" exprime ***Fgf-8***, ***Pitx-2***, ***Barx-1*** et ***Pax-9***. Cependant, 3 gènes impliqués dans l'initiation dentaire sont manquants : ***BMP-4***, et ***Msx-1*** et ***2***. L'association de l'épithélium oral à une source de BMP's et de FGF's (l'épithélium cutané) entraîne le développement d'un organe dentaire épithélial.

L'expérience de Kollar et Fisher put être généralisée en 2003, lorsque Mitsiadis *et al.*²⁰ eurent l'idée de transplanter des crêtes neurales d'embryons de souris de 8 jours à des embryons de poulet d'un jour d'incubation (7 somites). Les chimères ont démontré leur capacité à former des bourgeons dentaires. De surcroît, l'organe adamantin exprimait le gène c*Pitx-2*, propre au poulet : ce n'était pas de l'épithélium d'origine murine (objection développée, comme on l'a vu, à l'encontre de l'expérience de Kollar et Fisher).

L'examen des propriétés d'expression génique des ébauches dentaires des chimères tend à démontrer que les cellules des crêtes neurales murines ont la possibilité d'activer l'expression de ***BMP-4*** et ***Shh*** dans l'épithélium oral.

Enfin, plus récemment encore, Harris *et al.* (2006)²¹ ont étudié les effets de la mutation ***ta²*** chez l'embryon de poulet. Il s'agit d'une mutation affectant un gène appelé ***Talpid***. Cette mutation affecte sévèrement la survie des embryons et atteint de nombreux organes en développement. Toutefois, l'examen des embryons survivants démontrait la présence de dents coniques semblables à celles des crocodiles (autres archosauriens).

Cette situation a pu être mimée par l'activation, chez des embryons "normaux", de la ***β caténine***, une molécule impliquée dans la cascade de signalisation ***Wnt***. Chez la souris, le gène correspondant est surexprimé dans l'organe adamantin et singulièrement dans le nœud de l'émail²².

A la faveur de cette expérience, les auteurs ont remarqué que, chez le poulet mutant, les propriétés comparées de l'épithélium oral et de l'épithélium " aboral " étaient différentes de celles observées chez les embryons " sauvages ". Ils ont ainsi suggéré l'hypothèse que la perte de propriétés odontogènes observée chez les Oiseaux résulte d'une perte de contact entre un centre organisateur épithélial situé à la transition oral/aboral et le mésenchyme " compétent ". Cette hypothèse pourrait recouper les observations de Chen *et al.* (2000)¹⁹ relatives aux propriétés inductrices de l'épithélium cutané, vecteur de BMP's et de FGF's.

CONCLUSION

Les Oiseaux semblent avoir perdu leurs capacités d'odontogenèse il y a près de 60 millions d'années. L'embryologie expérimentale et la biologie du développement sont en mesure de remonter une si longue période, et de restaurer une propriété perdue depuis longtemps. Une telle performance n'est possible que si l'on garde à l'esprit que l'odontogenèse et la phylogenèse ne constituent que deux points de vue dissemblables d'une même réalité biologique, et qu'il convient souvent d'analyser les données de l'une à la lumière des acquis de l'autre.

GLOSSAIRE DES GENES PRINCIPAUX :

- *Barx* : *barh-like-homeobox gene*
- *BMP* : *bone morphogenetic protein*
- *Dlx* : *distalless homeobox*
- *EDA* : *anhidrotic ectodermal dysplasia*
- *FGF* : *fibroblast growth factor*
- *Lef* : *lymphoid enhancer-binding factor*
- *Msx* : *muscle segment homeobox*
- *Otx* : *orthodenticle gene*
- *Pax* : *para-axial*
- *Pitx* : *pituitary homeobox*
- *Ptc* ou *Ptch* : *pitch (récepteur des hedgehogs)*
- *Shh* : *sonic hedgehog*
- *Wnt* : *wingless*

BIBLIOGRAPHIE

1. Tassy P : Le paléontologue et l'évolution. Paris, Le Pommier-Fayard, 2000
2. Slavkin HC, Snead ML, Zeicher-David M, Jaskoll TF, Smith BT : Concepts of epithelial-mesenchymal interactions during development : tooth and lung organogenesis. *J Cell Biochem* 1984 ; 26 : 117-25
3. Pourtois M : Contributions à l'étude des bourgeons dentaires chez la souris. I. Périodes d'induction et de morphodifférenciation. *Arch Biol (Liège)* 1961 ; 71 : 17-95
4. Pourtois M : Contributions à l'étude des bourgeons dentaires chez la souris. II. Phases de différenciation, d'élaboration organique et de minéralisation. *Arch Biol (Liège)* 1962 ; 72 : 225-309
5. Thesleff I, Partanen AM, Vainio S : Epithelial-mesenchymal interactions in tooth morphogenesis : the roles of extracellular matrix, growth factors, and cell surface receptors. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991 ; 11 : 229-37

6. Benoît R, Lemire R, Pellerin C : Embryologie dentaire. Introduction à la biologie du développement. Paris, Prélat, 1979
7. Dassule HR, Lewis P, Bei M, Maas R, Mc Mahon AP : Sonic hedgehog regulates growth and morphogenesis of the tooth. *Development* 2000 ; 127 : 4775-85
8. Jernvall J, Keränen SVE, Thesleff I : Evolutionary modification of development in mammalian teeth : quantifying gene expression patterns and topography. *PNAS* 2000 ; 97 : 14444-8
9. Peters H, Balling R : Teeth. Where and how to make them. *Trends Genet* 1999 ; 15 : 59-65
10. Piette E, Goldberg M : La dent normale et pathologique. Bruxelles, De Boeck, 2001
11. Polly PD : Development and evolution occlude : evolution of development in mammalian teeth. *PNAS* 2000 ; 97 : 14019-21
12. Thesleff I, Jernvall J : The enamel knot : a putative signalling center regulating tooth development. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1997 ; 62 : 257-67
13. Jernvall J, Aberg T, Kettunen P, Keränen S, Thesleff I : The life history of an embryonic signalling center : BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse enamel knot. *Development* 1998 ; 125 : 161-9
14. Kassai Y, Munne P, Hotta Y *et al.* : Regulation of mammalian tooth cusp patterning by ectodin. *Science* 2005 ; 309 : 2067-70
15. Peterkova R, Kristenova P, Lesot H *et al.* : Different morphotypes of the tabby (EDA) dentition in the mouse mandible result from a defect of the mesio-distal segmentation of dental epithelium. *Orthod Craniofac Res* 2002 ; 5 : 215-26
16. Pourtois M : Etude de la différenciation des odontoblastes en culture *in vitro*. *Arch Biol (Liège)* 1966 ; 77 : 107-37
17. Kollar EJ, Fisher C : Tooth induction in chick epithelium : expression of quiescent genes for enamel synthesis. *Science* 1980 ; 207 : 993-5
18. Gould SJ : Quand les poules auront des dents. Réflexions sur l'histoire naturelle. Traduction par M.-F. de Paloméra, nouvelle version par M. Blanc. Paris, Seuil, 1991 : 207-18
19. Chen Y, Zhang Y, Jiang TH *et al.* : Conservation of early odontogenic signalling pathways in aves. *Proc Natl Acad Sciences USA* 2000 ; 18 : 10044-7
20. Mitsiadis TA, Cheraud Y, Sharpe P, Fontaine-Perus J : Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. *Proc Natl Acad Sciences USA* 2003 ; 100 : 6541-5
21. Harris MP, Hasso SM, Ferguson MWJ, Fallon JF : The development of archosaurian first-generation teeth in a chicken mutant. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 371-7
22. Obara N, Suzuki Y, Takeda M : Gene expression of β -catenin is up-regulated in inner dental epithelium and enamel knots during molar tooth morphogenesis in the mouse. *Cell Tissue Res* 2006 ; 325 : 197-201

Correspondance et tirés à part :

S. LOURYAN
Faculté de Médecine, U.L.B.
Laboratoire d'Anatomie et Embryologie
Route de Lennik 808 /619
1070 Bruxelles

Travail reçu le 29 août 2006 ; accepté dans sa version définitive le 26 octobre 2006.