

Pansement pour fracture

Un pansement à l'ADN accélère la cicatrisation osseuse.

Chaque année, en France, des milliers de personnes souffrent de fractures osseuses dont certaines se réparent mal. Peut-on favoriser la cicatrisation des os ? À l'Université du Michigan, Jeffrey Bonadio et ses collègues ont utilisé un pansement constitué d'une éponge naturelle imbibée d'ADN pour réparer des os de rats sectionnés. Une cicatrisation osseuse parfaite a été obtenue en quelques semaines.

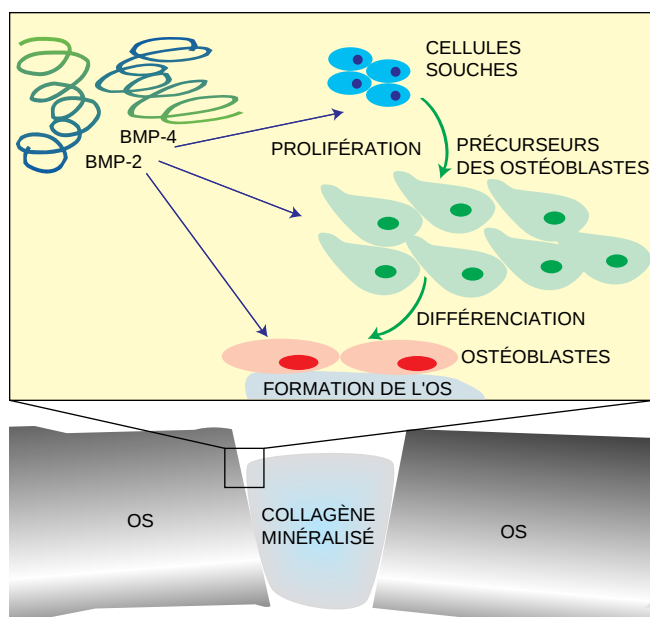
Chez les organismes supérieurs, l'os remplit deux fonctions physiologiques : une fonction de soutien et de protection des organes vitaux, grâce à sa résistance et à sa solidité, et une fonction métabolique. Au cours de son développement normal, l'os est constamment remodelé. Deux types de cellules assurent cette fonction : les ostéoclastes détruisent l'os, tandis que les ostéoblastes le construisent.

En 1965, M. R. Urist a montré que, chez l'animal, l'implantation d'os déminéralisé dans un site non squelettique (abdomen ou muscle) déclenche l'ostéogenèse (formation osseuse). La formation des os est contrôlée par des protéines nommées *bone morphogenetic proteins* ou BMP (protéine de la morphogenèse osseuse).

Après une cassure, comment l'os se consolide-t-il ? Les protéines BMP présentes dans l'os lui-même déclenchent la prolifération de cellules pouvant donner naissance à des populations cellulaires différentes. Après différenciation, sous l'action des BMP, les ostéoblastes présents à proximité de la cassure synthétisent une protéine, le collagène. Ces cellules adhèrent aux fibres existantes et continuent la production du collagène dont la minéralisation donnera de l'os nouveau.

Pour tester l'action de ces protéines osseuses, on les a purifiées, puis asso-

ciées à un support qui les protège et qui sert aussi de germe, pour l'édification de l'os néoformé. Ainsi l'effet d'une protéine osseuse la BMP-2 (produite par recombinaison génétique) a été évalué sur des fémurs de rats fracturés. La BMP-2 associée à une matrice de collagène, utilisée comme support, montre à l'examen radiologique une augmentation significative de la construction osseuse. De plus, des tests mécaniques ont révélé



Après une fracture, les protéines BMP activent les mécanismes de la formation osseuse, en provoquant la prolifération et la différenciation de cellules souches en ostéoblastes. Les ostéoblastes migrent vers la matrice de collagène, y adhèrent et synthétisent du collagène qui, en se minéralisant, forme de l'os. Véritables usines à BMP, les cellules hôtes en contact avec une éponge imbibée d'ADN codant une BMP favorisent la consolidation des fractures osseuses.

une parfaite union fonctionnelle entre les bords du défaut et l'os nouvellement formé. Chez le babouin, animal plus proche de l'homme que le rat ou la souris, plusieurs études réalisées avec la BMP associée à du collagène ont également montré une parfaite cicatrisation de l'os sectionné.

Jusqu'à aujourd'hui, toutes les études réalisées avec les BMP utilisaient de grandes quantités de protéines purifiées,

coûteuses à produire. De plus, ces protéines sont rapidement dégradées par diverses enzymes. Aussi, la durée de vie des protéines utilisées directement n'est que de 90 secondes, limitant leur action. D'autre part, les fortes doses utilisées sont toxiques.

UN PANSEMENT ÉPONGE

Pour pallier ces inconvénients, J. Bonadio et ses collègues ont eu l'idée de tester, non des protéines BMP purifiées, mais directement de l'ADN qui code l'une de ces protéines, la BMP-4. On a retiré cinq millimètres d'un os d'une quinzaine de rats de laboratoire. Dans un cas, on a utilisé des morceaux d'éponges naturelles imbibées de collagène et d'ADN codant la BMP-4. Dans d'autres cas, on ajoutait également un fragment d'ADN codant une hormone qui régule le métabolisme osseux. Ces éponges étaient ensuite implantées à la place du morceau d'os manquant. Le résultat est spectaculaire : neuf semaines

suffisent pour obtenir une cicatrisation osseuse parfaite et, lorsque les deux ADN sont associés, le temps de consolidation est réduit de moitié. Cette façon d'administrer localement l'ADN codant des protéines participant à la formation osseuse protège les protéines des dégradations. Les BMP-4 sont produites par des cellules de la peau (les fibroblastes) présentes en grande quantité à proximité d'une blessure. Les mécanismes de protection interne de ces cellules évitent à la BMP produite d'être dégradée trop rapidement. De plus, comme la production des protéines est lente, l'organisme ne reçoit plus des doses de BMP élevées, ce qui évite toute toxicité.

Cette accélération de la consolidation des fractures osseuses ouvre des perspectives en chirurgie orthopédique. D'autres facteurs de croissance et de différenciation interviennent pour la formation osseuse, et des expérimentations avec les ADN codant ces facteurs sont en cours. Après avoir montré que cette méthode permet une reconstruction osseuse de grande taille (par exemple chez le singe), cette approche peu coûteuse devrait rapidement être testée chez l'homme.

Abderrahim LOMRI,
INSERM Unité 349, Paris

Un ancêtre précoce

La mâchoire fossile d'un parent de l'éléphant prouve l'ancienneté de la diversification des mammifères modernes.

Les mammifères apparaissent à la même époque que les dinosaures, il y a environ 230 millions d'années. Pendant 150 millions d'années, ils restent discrets. Ce sont des animaux de petite taille, nocturnes, insectivores ou carnivores. Lorsque les dinosaures disparaissent, les mammifères se diversifient et les remplacent dans presque tous les milieux. Leur succès ne s'est pas démenti depuis. Quand et comment cette « radiation » des grands groupes de mammifères actuels s'est-elle produite ? La découverte, en Afrique, d'une espèce primitive de la lignée des éléphants prouve la rapidité de cette transition : tous les ordres de mammifères actuels sont apparus en moins de 20 millions d'années.

En 1994, dans une vente de fossiles et de minéraux, François Escuillie, de l'Association de paléontologie *Rhinopolis*, découvre un fragment de mâchoire de mammifère parmi des restes d'animaux marins provenant de gisements de phosphate du bassin Ouled Abdoun, au Maroc.

Il ignore de quel endroit précis le fossile a été extrait, et son âge. Selon les études morphologiques réalisées par Emmanuel Gheerbrant, du Laboratoire de paléontologie des vertébrés (CNRS et Université Paris 6), et Jean Sudre (EPHE), le fragment de maxillaire et les dents supérieures conservées sont ceux d'un proboscidi primitif (les éléphants sont les seuls représentants actuels de cet ordre).

Comme chez les autres proboscidiens, les molaires ont deux grandes crêtes transversales et la première prémolaire est absente, remplacée par une barre osseuse. La position, antérieure par rapport aux dents, des orbites oculaires (déduite de la forme de la mâchoire) indique un raccourcissement de la face, caractéristique des proboscidiens et de leurs proches parents les siréniens (l'ordre des lamantins).

Ce fossile présente toutefois des caractères primitifs par rapport aux plus anciens proboscidiens connus. D'abord, l'animal était de petite taille : les dimensions de ses

dents indiquent qu'il ne pesait pas plus d'une quinzaine de kilogrammes. Ensuite, la crête externe des molaires supérieures forme, vue de dessus, un W : cette caractéristique générale des ongulés est absente chez les proboscidiens de moins de 50 millions d'années. Tous ces caractères originaux indiquent un nouveau genre et une nouvelle espèce, nommée *Phosphaterium escuilliei*.

**53 À 59
MILLIONS D'ANNÉES**

Quel âge a *Phosphaterium escuilliei* ? Les couches sédimentaires du bassin Ouled Abdoun sont toutes identifiées et datées. La réponse est donc venue de la gangue de phosphates qui enveloppait le fossile. Les petites dents de requin qu'elle contenait, identifiées par Henri Cappetta, du CNRS, sont caractéristiques de la dernière période du Paléocène, le Thanétien, il y a 53 à 59 millions d'années. Cette datation s'accorde avec l'analyse phylogénétique du fossile : *Phosphaterium escuilliei* est le plus ancien proboscidi connu, et le plus primitif. Sa découverte repousse de sept millions d'années au moins la date d'apparition de l'ordre.

Selon les comparaisons morphologiques et la biologie moléculaire des animaux actuels, l'ordre des proboscidiens est l'un des derniers ordres de mammifères à s'être différencié. La diversification de ces derniers était donc achevée lorsque vivait *Phosphaterium escuilliei*, nettement plus tôt que ce que laissent entrevoir jusqu'ici les archives paléontologiques. Cette radiation des ordres modernes de mammifères, qui a commencé à la fin du Crétacé et a atteint son paroxysme au début du Paléocène, il y a environ 60 millions d'années, a donc été extrêmement rapide.

Selon E. Gheerbrant, cette découverte démontre l'importance des événements évolutifs qui se sont déroulés en Afrique. L'isolement de ce continent, de la séparation d'avec l'Amérique du Sud, il y a 100 millions d'années, à la collision avec la plaque eurasiatique, il y a 24 millions d'années, a permis l'émergence de grands groupes de mammifères (quatre à huit des 18 ordres actuels sont d'origine africaine), aujourd'hui composantes importantes de la faune mondiale. Les proboscidiens modernes, représentés par les éléphantiformes, ont ainsi colonisé tous les continents, à l'exception de l'Australie et de l'Antarctique, même s'ils ne sont plus représentés aujourd'hui qu'en Afrique et en Asie. Le succès des primates est plus éclatant encore. La compréhension de l'origine et de la diversification de la faune moderne passera donc par de nouvelles prospections et fouilles en Afrique. □



Ce fragment de maxillaire, de 53 à 59 millions d'années, appartenait au plus ancien proboscidi connu (l'ordre des éléphants) : l'absence de la première prémolaire, remplacée par une barre osseuse (flèche verte), et les deux grandes crêtes transversales des molaires (flèche rose) sont caractéristiques des proboscidiens. Cet animal de petite taille est le plus primitif des proboscidiens : la forme en W de la crête externe des molaires vue de dessus (flèche rouge) est absente chez les formes plus évoluées.

Enzymes et médicaments

L'effet de divers médicaments dépend de l'activité, variable, des enzymes P450.

Prendre deux comprimés matin, midi et soir. Les posologies des médicaments, les doses actives pour un minimum d'effets secondaires, sont établies d'abord sur l'animal, puis sur l'homme au cours des essais cliniques qui aboutissent à l'autorisation de mise sur le marché. Généralement, les molécules thérapeutiques sont oxydées, à un moment ou à un autre de la chaîne des réactions qui métabolisent le produit administré, et qui ont souvent lieu dans le foie. Grâce à cette dégradation, les substances actives, potentiellement toxiques, ne s'accumulent pas dans l'organisme. Or, la concentration des cytochromes P450, les enzymes qui assurent cette dégradation, varie notablement d'une personne à l'autre.

Les enzymes P450, les principaux agents de la biotransformation des médicaments, participent aussi au métabolisme de diverses substances exogènes, tels la caféine, les pesticides ou les substances cancérigènes, et de molécules endogènes, les hormones stéroïdes, par exemple. Plusieurs équipes, et notamment celle de Daniel Mansuy, à l'Université René Descartes, en étudient les propriétés biochimiques et pharmacologiques. Ces petites protéines abondent dans le foie et ont des propriétés oxydantes. Aujourd'hui, on a isolé plus de 500 cytochromes P450, répartis en une trentaine de familles, et capables de transformer plusieurs centaines de milliers de molécules. Chacun métabolise un petit groupe de produits de structure analogue.

Les gènes codant les P450 sont polymorphes : chez quelques personnes, certaines enzymes ne sont pas synthétisées, d'autres sont fabriquées, mais en quantité variable, d'autres encore sont présentes sous une forme inactive. Si la concentration totale de ces cytochromes P450 est quasi constante dans la population générale, les concentrations de

chacun d'eux peuvent varier de 1 à 1 000. Selon son patrimoine génétique, une personne peut ne pas disposer de la panoplie des enzymes P450 nécessaires au métabolisme «normal» des médicaments et présenter des réactions plus ou moins graves à certains traitements.

Quand un patient à qui l'on administre un médicament ne synthétise pas le cytochrome P450 qui dégrade cette molécule, cette dernière s'accumule, risquant de déclencher des effets secondaires indésirables. En outre, certains médicaments doivent d'abord subir une transformation biochimique pour devenir actif ; quand une personne est dépourvue du P450 qui assure la libération de la forme active du médicament, le traitement est sans effet aux doses recommandées. Au contraire, chez une personne dont la concentration en ce P450 est trop élevée, la biotransformation et la libération de la forme active sont rapides, de sorte que la concentration toxique de la forme active est rapidement atteinte.

De surcroît, si le patrimoine génétique de chacun influe sur la concentration en enzymes P450, cette dernière dépend également de la consommation de tabac et d'alcool, ainsi que de l'administration simultanée de plusieurs médi-

caments. Selon les cas, la synthèse et/ou l'activité des P450 est augmentée ou inhibée. Quand un premier médicament augmente la biosynthèse d'un P450, le deuxième médicament risque d'être métabolisé trop vite : cette molécule active est dégradée avant d'agir ; quand c'est un des métabolites du second médicament qui a les propriétés thérapeutiques, sa concentration augmente rapidement et le seuil de toxicité peut être atteint. Inversement, quand le premier médicament inhibe la synthèse ou l'activité d'un P450 dégradant le second médicament, la concentration sanguine de ce dernier augmente, éventuellement jusqu'au seuil de toxicité.

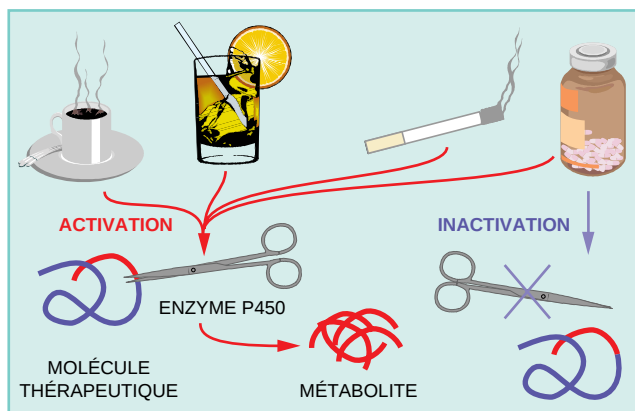
P450 ET ANTIBIOTIQUES

Ainsi, des antibiotiques de la série des macrolides, telle la troléandomycine (TAO), inhibent l'activité de certains P450, et l'on a constaté que l'administration simultanée de macrolides et de dihydroergotamine ou de ciclosporine a des effets néfastes. Un surdosage de la dihydroergotamine, administrée notamment en traitement de fond des migraines, entraîne l'apparition de fourmillements dans les doigts, puis d'engourdissement, de troubles digestifs divers et, parfois, de convulsions. On a également constaté des crises d'épilepsie avec la théophylline (principal constituant alcaloïde des feuilles de thé et stimulant du système nerveux central), et des hémorragies avec les anticoagulants, administrés en même temps que certains antibiotiques macrolides.

Si l'on constate un polymorphisme entre les individus d'une même population, les populations, prises dans leur ensemble, présentent également un polymorphisme pour certaines enzymes :

quatre pour cent des Caucasiens (les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord) sont des métaboliseurs lents de la méphénitoïne, un anticonvulsivant, tandis que la proportion atteint 20 pour cent chez les Asiatiques (chez les métaboliseurs lents, la molécule thérapeutique s'accumule et les effets secondaires néfastes s'intensifient).

Conscients des risques que présentent les variations inter-individuelles du métabolisme des médicaments, les pharmacologues ne se contentent plus, aujourd'hui, de résultats statistiques pour établir une posologie ; ils tentent de prévoir les P450 qui interviendront dans leur métabolisme. □



Le café, l'alcool, le tabac ou encore certains médicaments augmentent les quantités de P450. La molécule thérapeutique est alors trop rapidement métabolisée, et son action est fugace. Dans les cas où le métabolite est actif, ce dernier s'accumule, et sa concentration peut atteindre des valeurs toxiques. Quand les enzymes P450 sont inactivées, la molécule thérapeutique n'est pas dégradée et son excès est potentiellement dangereux.

Satellites d'astéroïdes

Les passages répétés d'astéroïdes près de la Terre forment et détruisent les astéroïdes binaires.

Sur la Terre, parmi les 28 cratères d'impacts connus pour leur diamètre supérieur à 20 kilomètres, trois sont formés par des impacts simultanés de deux astéroïdes de tailles comparables. En simulant les trajectoires d'astéroïdes en orbite près de la Terre, les astronomes américains William Bottke et Jay Melosh, montrent que des passages répétés près de la Terre brisent des astéroïdes en deux, ce qui expliquerait le nombre d'impacts doubles observés.

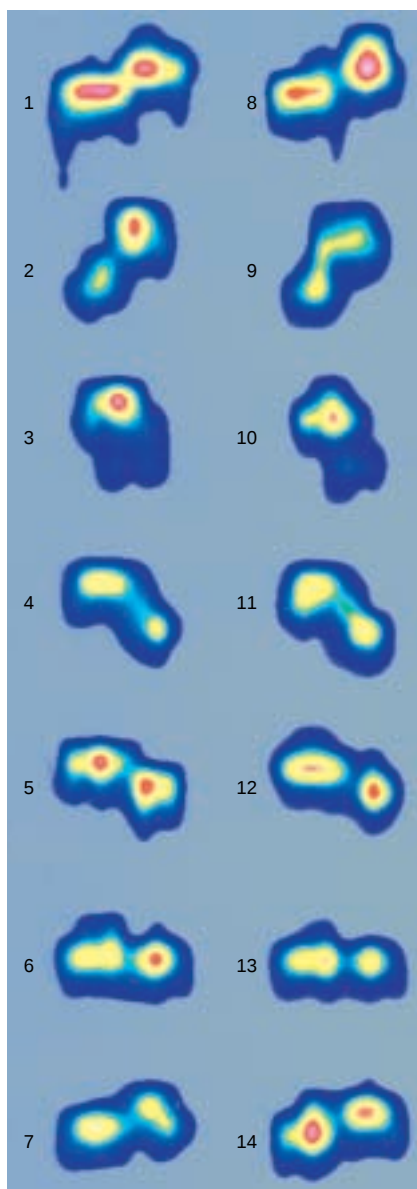
Les astronomes utilisent des techniques d'imagerie radar pour observer la structure des astéroïdes dont l'orbite approche suffisamment celle de la Terre. En 1989, les images radar de l'astéroïde Castalia révèlent sa forme allongée, avec un étranglement en son milieu : cet astéroïde pourrait être composé de deux corps en contact ou de deux corps proches orbitant l'un autour de l'autre (système binaire aux composantes serrées). En 1992, on note une structure analogue pour l'astéroïde Toutatis. Un an plus tard, lors de son survol de l'astéroïde Ida, la sonde Galileo observe la présence d'un satellite, Dactyl. Cet objet est beaucoup plus petit qu'Ida, mais il prouve l'existence de satellites d'astéroïdes.

Le couple Ida-Dactyl constitue un système binaire aux composantes bien séparées. En revanche, Toutatis n'est sans doute pas un tel système, car on distinguerait ses composantes sur les images radar. S'agit-il d'un système binaire aux composantes serrées ? De tels couples ont une période de rotation de quelques heures : s'ils tournaient plus vite, la force centrifuge l'emporterait sur la force de gravitation et le satellite serait éjecté ; s'ils tournaient moins vite, le satellite s'écraserait sur son compagnon. Comme la période de rotation de Toutatis est de l'ordre d'une semaine, il s'agit plutôt de deux corps en contact ou d'un corps unique en forme de cacahouète. Pour Castalia, la période de rotation est de quatre heures et il pourrait s'agir d'un astéroïde binaire aux composantes serrées.

Les impacts doubles sur la surface terrestre aident à déterminer la proportion d'astéroïdes binaires aux compo-

santes séparées : seuls les objets binaires avec des composantes suffisamment séparées créent ces impacts.

Comment évoluent les astéroïdes binaires ? Un astéroïde qui s'approche



Les images radar de l'astéroïde Castalia révèlent une structure formée de deux objets ; cette structure tourne sur elle-même en quatre heures environ. On suit la rotation de haut en bas, puis de gauche à droite.

de la Terre subsiste 100 millions d'années avant d'entrer en collision avec elle. Au cours de son existence, un astéroïde passe donc de nombreuses fois près de la Terre. Or, notre planète perturbe l'orbite des corps dans son voisinage par des forces de marées : pour un système binaire, les orbites de chaque composante ne subissent pas la même force gravitationnelle, car elles passent à des distances différentes de la planète. Cet effet différentiel, d'autant plus important que la distance entre l'astéroïde et la Terre est faible, modifie le mouvement relatif des composantes du système binaire. De surcroît, les forces de marées internes, dues aux forces gravitationnelles entre les composantes, modifient aussi les mouvements.

MODIFICATION D'ÉTAT

Avec Paolo Farinella, de l'Université de Pise, nous avons montré que ces phénomènes modifient rapidement les systèmes binaires aux composantes initialement séparées. En un temps bref (environ dix millions d'années) devant leur temps de vie, ces systèmes deviennent des systèmes binaires compacts ou des objets indépendants par éjection d'une de leurs composantes. Ceci expliquerait la structure « binaire-contact » d'astéroïdes comme Castalia et Toutatis. De plus, lorsqu'il y a éjection d'une composante, la période de rotation de l'astéroïde restant peut augmenter sensiblement : elle passe de quelques heures à un jour ou deux. Ce modèle d'évolution dynamique n'explique cependant pas pourquoi Toutatis possède une période si longue.

Pourquoi les astéroïdes binaires à proximité de la Terre n'ont-ils pas tous disparu ? Sans doute parce que les systèmes binaires récemment injectés sur une orbite croisant l'orbite terrestre ont été peu perturbés. Ensuite, parce que le mécanisme décrit peut aussi fonctionner en sens inverse : au lieu de faire disparaître les astéroïdes binaires, les forces de marées dues à la Terre peuvent « casser » certains astéroïdes, agrégats de corps de tailles variées. Pour un objet de quelques kilomètres de diamètre la cohésion gravitationnelle est faible. Aussi, l'effet des forces de marées différentielles sur les parties de ces astéroïdes provoque leur rupture, engendrant un astéroïde binaire. Un équilibre s'établit entre création et disparition des astéroïdes binaires. La proportion des couples d'astéroïdes dans cet état binaire, calculée par les astronomes américains, expliquerait la proportion de cratères doubles à la surface des planètes.

Bertrand CHAUVINEAU
Observatoire de la Côte d'Azur, Grasse