

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.

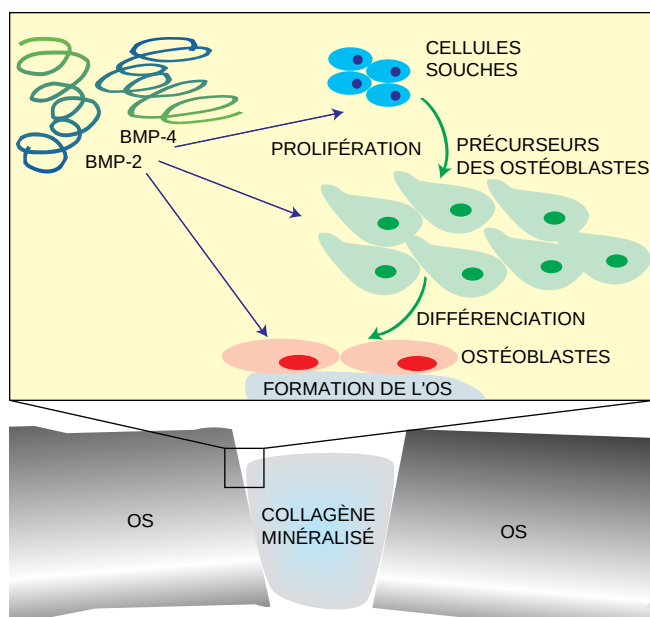
Chez les organismes supérieurs, l'os remplit deux fonctions physiologiques : une fonction de soutien et de protection des organes vitaux, grâce à sa résistance et à sa solidité, et une fonction métabolique. Au cours de son développement normal, l'os est constamment remodelé. Deux types de cellules assurent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