

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-

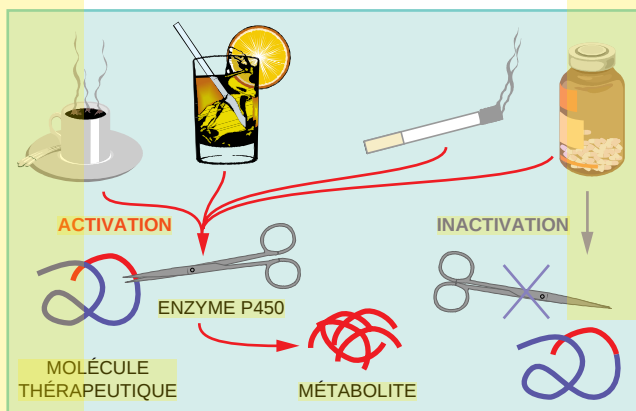
caments. Selon les cas, la synthèse et/ou l'activité des P450 est augmentée ou inhibée. Quand un premier médicament augmente la biosynthèse d'un P450, le deuxième médicament risque d'être métabolisé trop vite : cette molécule active est dégradée avant d'agir ; quand c'est un des métabolites du second 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.