

La nacre, substitut de l'os

ÉVELYNE LOPEZ • SOPHIE BERLAND • SANDRINE BORZEIX

La nacre et l'os sont des tissus minéralisés partageant plusieurs caractéristiques, par exemple leur structure ou leur mode d'élaboration. Divers essais cliniques montrent que la nacre aide à régénérer les os endommagés.

En 1972, l'historien des sciences Amadéo Bobbio, de l'Université d'Aquara, à São Paulo, au Brésil, examine des crânes amérindiens vieux de plus de 4 000 ans mis au jour au Honduras. Il découvre alors que les Mayas remplaçaient des dents disparues par des fragments de nacre. La radiographie de ces os révèle que les dents de substitution sont bien soudées à l'os du maxillaire et biologiquement bien tolérées. L'étude de la texture des dents de remplacement indique qu'ils ont été taillés dans la nacre d'un mollusque bivalve, l'huître *Pinctada maxima* fréquente à cette époque dans le golfe du Mexique, mais aujourd'hui disparue dans cette région.

Ainsi, les Mayas ont été les premiers à utiliser la nacre, pour ses qualités physiques, notamment pour sa dureté, mais aussi parce qu'elle ressemble aux tissus minéralisés complexes, tels ceux qui constituent les dents et l'os. La nacre, sous forme de poudre de perles, est présente depuis l'Antiquité dans les pharmacopées traditionnelles égyptienne, asiatique et amérindienne. La nacre était surtout utilisée pour prévenir les brûlures du Soleil et les apaiser.

Si les Mayas ont utilisé les propriétés de la nacre de façon empirique, cette substance naturelle intéresse aujourd'hui les physiciens, les minéralogistes et les biologistes, qui l'étudient afin d'élucider les mécanismes de minéralisation des coquilles, mais aussi d'autres

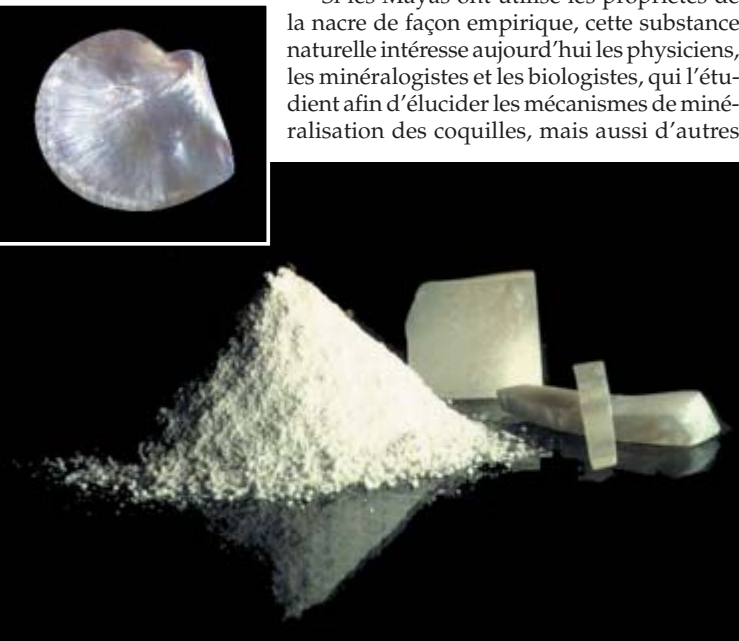
structures biologiques minéralisées, tels l'émail et l'ivoire des dents, ainsi que l'os. Ils cherchent à découvrir les analogies structurales de la nacre et de l'os.

Depuis 1992, plusieurs expériences, que nous examinerons, ont mis en évidence les qualités de la nacre qui favorise la régénération osseuse, mais qui comble aussi les pertes osseuses, consolidant les os endommagés par un accident, par l'usure ou par des maladies, telle la parodontose ou l'ostéoporose. Aussi, étudions-nous la compatibilité biologique entre la nacre et le tissu osseux, et analysons-nous les mécanismes de la croissance de ces deux tissus minéralisés et du contrôle de la minéralisation. Après avoir décrit ces deux structures et mis en lumière le contexte de leur élaboration, nous exposerons quelques exemples où la nacre a révélé son rôle de substitut potentiel pour des réparations osseuses. Enfin, nous détaillerons ce que l'on sait des mécanismes moléculaires de la croissance de ces deux tissus minéralisés, et ce qu'ils nous apprennent sur leur histoire évolutive.

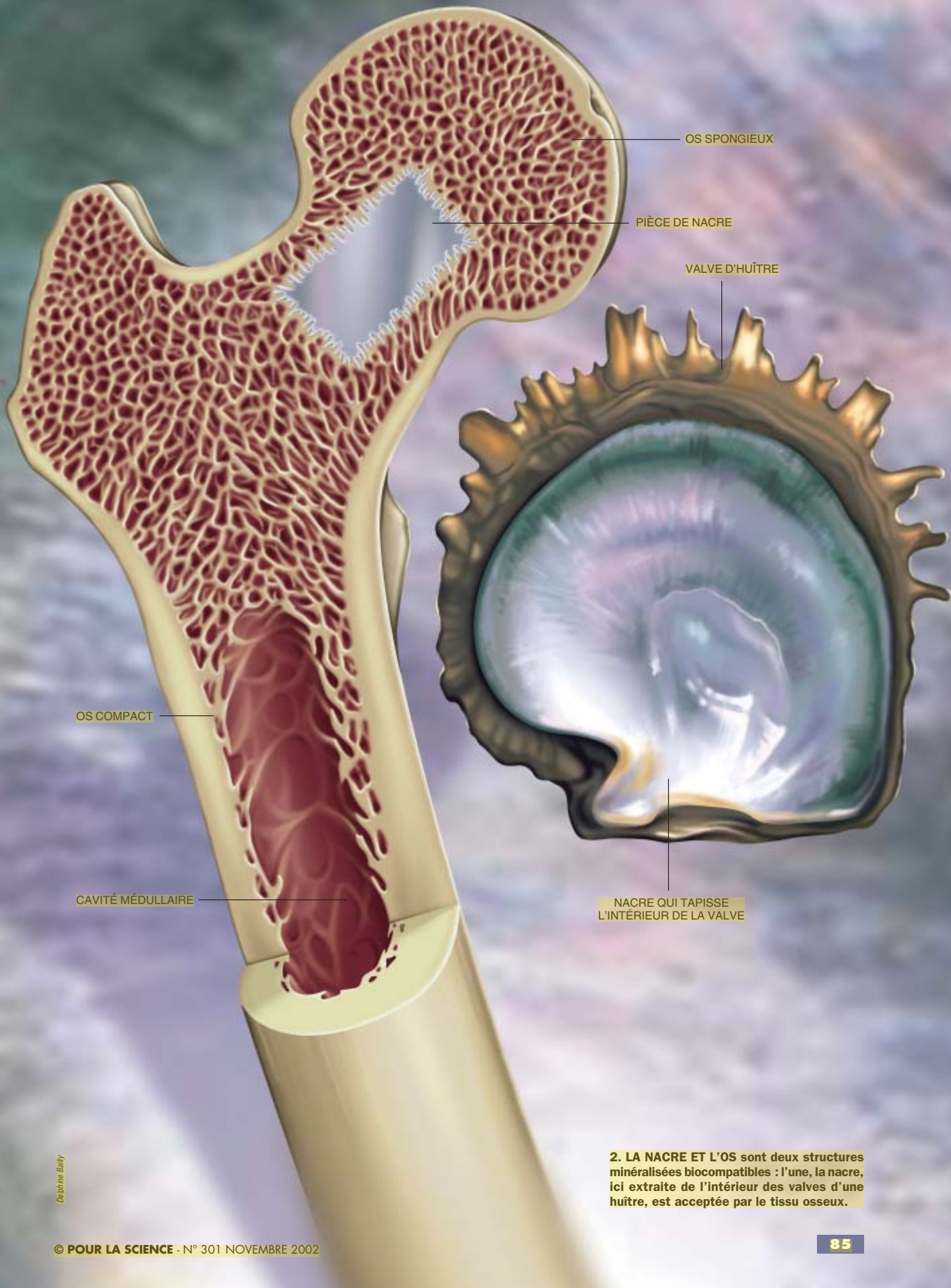
Des cristaux sous contrôle

Un cristal est un assemblage d'atomes (ou de molécules) agencés en un réseau tridimensionnel périodique, composé d'une maille élémentaire répétée. Cette structure en réseau restreint la liberté de mouvements des atomes et confère sa rigidité au cristal. Les cristaux issus d'un mécanisme de biominéralisation, où la formation et la croissance sont guidées par une matrice de molécules organiques, diffèrent notablement de ceux qui se forment spontanément dans la nature à partir de réactions purement physico-chimiques, car ils résultent de phénomènes dits «hors équilibre» (ils ne sont pas en équilibre avec le milieu environnant). Par exemple, chez les vertébrés, le minéral le plus répandu est celui de l'os : il s'agit du phosphate de calcium cristallisé sous une forme d'hydroxyapatite, où le cristal de phosphate de calcium est lacunaire et peut incorporer différents ions, tels des ions carbonate, des ions fluor, des ions iodure... Ces substituants modifient la solubilité du cristal dans sa forme géologique, l'apatite.

La cristallisation de carbonate de calcium est un autre mode de calcification adopté par le monde vivant pour élaborer un squelette protecteur. Ainsi, chez les animaux à squelette externe, tels les mollusques, le minéral le plus répandu est le carbonate de calcium cristallisé soit sous forme de calcite (la maille cristalline est rhomboédrique, c'est-à-dire qu'elle a la forme de deux tétraèdres accolés par leur base), soit sous forme d'aragonite (la maille est alors



1. LA NACRE extraite de l'intérieur des deux valves de l'huître *Pinctada maxima* (médailillon) peut être utilisée en chirurgie osseuse réparatrice sous deux formes : en blocs massifs ou micronisée, c'est-à-dire réduite en poudre et associée à un liant.

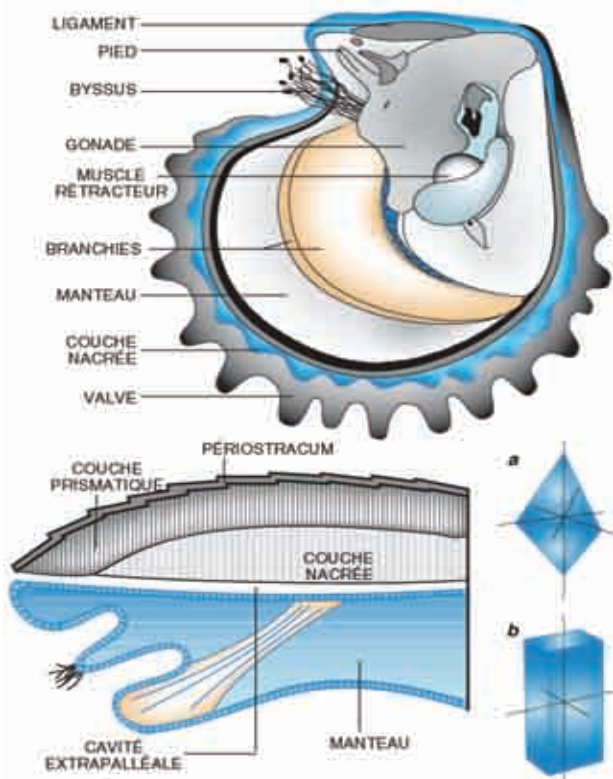


2. LA NACRE ET L'OS sont deux structures minéralisées biocompatibles : l'une, la nacre, ici extraite de l'intérieur des valves d'une huître, est acceptée par le tissu osseux.

orthorhombique, c'est-à-dire parallélépipédique). Dans la coquille des mollusques, telles les huîtres, les deux formes coexistent. Chez l'huître *Pinctada*, la calcite et l'aragonite sont disposées en deux couches distinctes et superposées, la première constitue la couche prismatique, la seconde, la couche nacréée (voir la figure 3). Ces deux couches sont recouvertes du périostacum.

Ces diverses couches coquillères résultent de l'activité sécrétoire de cellules épithéliales du manteau, la couche de cellules qui recouvre le corps du mollusque, et de cellules circulantes, nommées hémocytes, qui participent aussi aux fonctions immunitaires. La cavité extrapalléale, délimitée par la coquille et le manteau, contient un fluide neutre ou légèrement basique en période de minéralisation, quand les ions calcium abondent. Dans ce liquide s'accumulent les éléments nécessaires à la fabrication de la nacre : d'une part, les polysaccharides et les glycoprotéines de la matrice organique produits par les cellules du manteau et les hémocytes et, d'autre part, les ions calcium et des ions bicarbonate.

Les cristaux de carbonate de calcium se forment lorsque le milieu est saturé en ions calcium et en ions bicarbonate.



3. L'HUÎTRE est un mollusque bivalve : l'organisme, mou, est protégé par une coquille en deux parties. Les organes (*en haut*) de l'animal sont entourés par le manteau qui fabrique les diverses couches de la coquille (*en bas*), dont les composants s'accumulent dans la cavité extrapalléale avant de cristalliser sous le contrôle de la matrice organique. On distingue trois couches : le périostacum, à l'extérieur ; la couche prismatique où le carbonate de calcium est cristallisé sous la forme rhomboédrique (*a*, la maille élémentaire du cristal est constituée de deux tétraèdres accolés par la base) ; la couche nacréée où il est sous la forme orthorhombique (*b*, la maille est parallélépipédique).

Cette cristallisation est guidée par la matrice organique, qui peut, par exemple, modifier localement la saturation du milieu en ions et, par conséquent, la formation des cristaux. Ainsi, la matrice organique conditionne la minéralisation, du germe cristallin (de calcite ou d'aragonite) jusqu'à la croissance et la fusion des cristaux.

À l'instar des Mayas

Selon l'équipe de Steve Weiner, de l'Institut Weizmann, en Israël, la matrice organique de la nacre est constituée d'une trame polysaccharidique de *bêta*-chitine et de protéines fibreuses analogues aux protéines de la soie. L'analyse des protéines qui se lient aux ions calcium révèle qu'elles sont riches en deux acides aminés, l'acide aspartique et l'acide glutamique, qui portent des groupes chargés négativement (ce sont eux qui attirent les ions calcium, chargés positivement). La nature et l'arrangement de ces sites de liaison orientent la cristallisation.

La disposition de la matrice organique et de la phase minérale suit une organisation en «brique et mortier» ; l'alternance des briques (les cristaux) et du mortier (les protéines) confère à l'ensemble une dureté et une résistance remarquables. Cette structure empêche les fissures ou les microfractures de se propager. La nacre est aussi résistante à la traction que l'aluminium ou que le plexiglas, soit 1 000 fois plus que ne l'est l'aragonite géologique ! Les «briques» (voir la figure 4) sont des tablettes polygonales, dont la morphologie varie selon les espèces, et qui sont constituées d'une multitude de biocristaux de carbonate de calcium dont la cohérence est assurée par la matrice organique. Celle-ci est percée de pores irréguliers et dispersés qui forment un réseau de communication entre les différentes couches.

Une lésion de la nacre d'une coquille entraîne, probablement par la médiation de messagers chimiques, l'afflux d'hémocytes. Ces cellules migrent vers le site endommagé et participent à la formation d'un cal de réparation. Existe-t-il une analogie avec l'os, où la réparation d'une fracture passe aussi par la libération de messagers moléculaires, des cytokines, et par la mise en place d'un cal de réparation ?

En 1992, une première série d'expériences confortait cette hypothèse. On avait montré que des fragments de nacre et des fragments d'os placés à distance sur des ostéoblastes, les cellules formatrices de l'os, sont soudés en peu de temps par un tissu mixte composé d'os étroitement associé à de la nacre. Ainsi, il existe dans la nacre des substances diffusibles, des «molécules signal» qui stimulent les cellules formatrices d'os, notamment humaines. Depuis ces expériences pionnières, nous avons également démontré que ces «molécules signal» stimulent la croissance de l'os sur des cellules souches, contenues dans la moelle osseuse et précurseurs des cellules formatrices de l'os, ainsi que sur leurs précurseurs, des fibroblastes issus des cellules du tissu conjonctif.

Nous utilisons la nacre d'une huître perlière géante du genre *Pinctada* qui atteint jusqu'à 30 centimètres de diamètre. Cette huître est cultivée aujourd'hui en Océanie pour la perliculture. La couche de nacre, qui atteint jusqu'à deux centimètres d'épaisseur, est extraite de la coquille de ces huîtres. Ce matériau est employé sous la forme de petites prothèses (voir la figure 1) taillées dans le bloc ou sous la forme de nacre micronisée, c'est-à-dire réduite en poudre, et associée à un liant. La nacre des huîtres *Pinctada* est stable jusqu'à 550 °C alors que la matrice organique de l'os est altérée dès