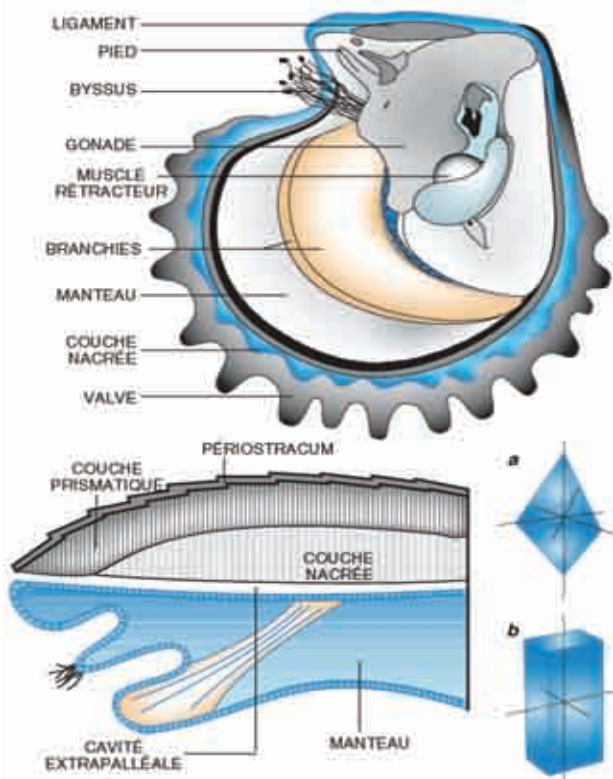


orthorhombique, c'est-à-dire parallélépipédique). Dans la coquille des mollusques, telles les huîtres, les deux formes coexistent. Chez l'huître *Pinctada*, la calcite et l'aragonite sont disposées en deux couches distinctes et superposées, la première constitue la couche prismatique, la seconde, la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

Ces diverses couches coquillières 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

200 °C. Cette qualité, associée aux propriétés mécaniques, autorise une stérilisation prolongée indispensable à son utilisation en tant que biomatériau.

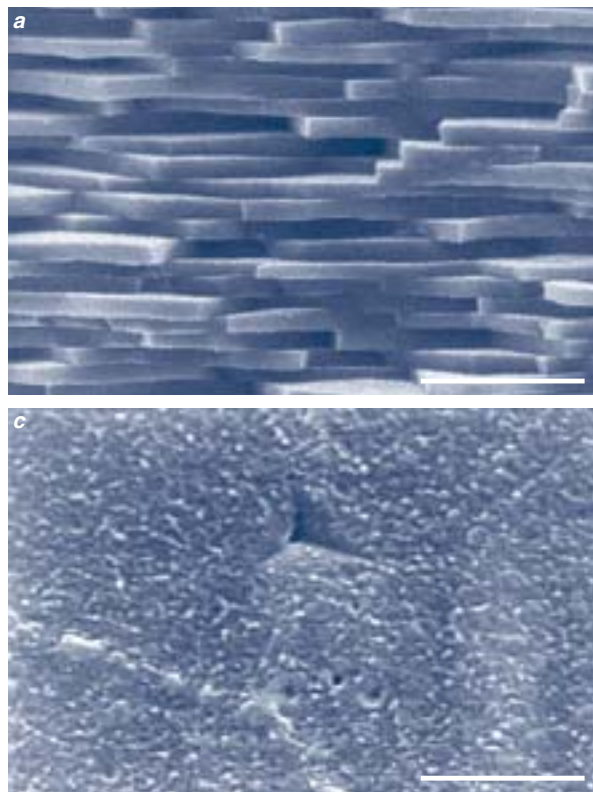
Mâchoires nacrées

En collaboration avec les chirurgiens orthopédistes Yves Catonné et Olivier Delattre, du Centre hospitalier universitaire de Fort-de-France, nous avons placé des pièces de nacre dans le fémur d'un mouton : la nacre était au contact de l'os et de la moelle osseuse (voir la figure 5) dans la cavité médullaire. Après dix mois, le greffon était parfaitement accepté, avait conservé sa forme intacte et n'avait fait l'objet d'aucune réaction de rejet. L'analyse des interfaces du greffon de nacre implanté et de l'os a confirmé les résultats obtenus *in vitro*, c'est-à-dire que l'os et la nacre étaient soudés par formation d'os nouveau dépourvu de tissu conjonctif fibreux et non minéralisé. En chirurgie orthopédique, la continuité de l'os avec un implant de substitution est indispensable au bon transfert des forces mécaniques de l'os à l'implant, et à l'intégrité de l'axe de soutien mécanique reconstitué. À l'inverse, l'interposition de tissu conjonctif entraîne une mobilité de l'implant.

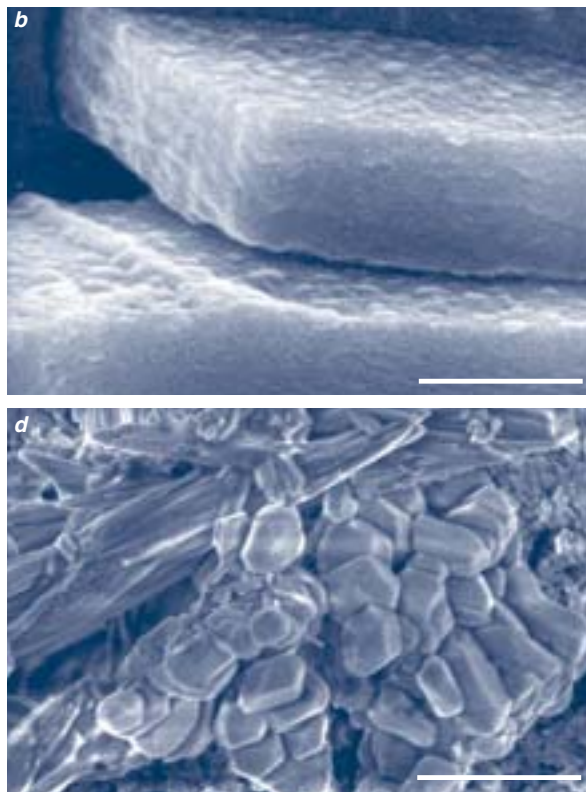
Ainsi, les ostéoblastes de l'os qui reçoit le greffon de nacre sont stimulés. Par ailleurs, la nacre entraîne la différenciation des cellules précurseurs des ostéoblastes, les cellules stromales, situées dans la moelle osseuse. La stimulation des ostéoblastes se traduit par une augmenta-

tion de la quantité d'ARN messagers codant des protéines essentielles de la matrice osseuse, tels le collagène de type I, l'ostéocalcine et l'ostéopontine. On observe à la surface de l'implant de nacre et dans l'environnement immédiat, une accumulation des éléments constitutifs de l'os, tels les ions calcium et les ions phosphate. Bien qu'il n'y ait pas de résorption de la nacre en profondeur, la soudure os-nacre passe par une érosion de la surface de l'implant par un mécanisme cellulaire mettant en jeu les ostéoclastes, des cellules spécifiques de la résorption osseuse (l'os subit sans cesse des phénomènes de construction et de destruction, ou résorption). Au final, la nacre et l'os sont attaqués par les ostéoclastes, mais simultanément, les ostéoblastes reconstruisent l'os qui «repousse», notamment dans les interstices creusés dans la nacre. L'interface séparant les deux matériaux a une allure en dents de scie. Ce mécanisme, qui se met en place dès l'implantation, se stabilise rapidement, puis cesse – après six mois pour des prothèses massives – au moment de l'ancrage de la nacre sur l'os. La nacre recrute différentes populations cellulaires qui coopèrent pour la réparation osseuse : elle entraîne une différenciation cellulaire qui conduit à la synthèse d'une matrice osseuse minéralisable, une propriété qui n'était jusqu'alors attribuée qu'à l'os lui-même.

La nacre peut être également utilisée comme biomatériau de comblement, sous forme de poudre. Nous avons mis au point des méthodes de micronisation afin d'obtenir un matériau pulvérulent, de granulométrie contrôlée,



4. LA NACRE observée au microscope électronique à balayage révèle une architecture semblable à celle d'un mur de briques (*a*, la barre blanche représente cinq micromètres). Les «briques» sont constituées d'une multitude de biocristaux de carbonate de calcium (*b*, la barre représente 500 nanomètres), assemblés par une matrice organique. Cette matrice organique (*c*, la barre représente 500 nano-



mètres) est percée de pores de tailles différentes et disséminés dans tout le volume ; ils forment un réseau de communication entre les différentes couches. L'observation de la substance organique hydrosoluble extraite de la nacre (*d*, la barre représente deux micromètres) met en évidence des aiguilles et des cristaux prismatiques associés à la substance organique.