La Nacre, les biominéralisations et la pharmacopée

Evelyne Lopez, Marthe Rousseau, Xavier Bourrat

▶ **To cite this version:**

Evelyne Lopez, Marthe Rousseau, Xavier Bourrat. La Nacre, les biominéralisations et la pharmacopée. Biofutur, 2008, 27 (291), pp.53-56. insu-00414128v2

HAL Id: insu-00414128
https://insu.hal.science/insu-00414128v2

Submitted on 8 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La Nacre, les biominéralisations et la pharmacopée

Au cours de l'évolution la vie a appris à élaborer les tissus minéralisés comme la nacre chez les mollusques ou l'os chez l'homme. L'étude de ces processus de biominéralisation permet aujourd'hui de développer des applications dans les domaines biomédical, de la cosmétique et de la nutraceutique.

Evelyne Lopez[1], **Marthe Rousseau**[1], **Xavier Bourrat**[2]

[1] Muséum National d'Histoire Naturelle, BOME, 43 rue Cuvier, 75005 Paris, France

[2] Université d'Orléans-Tours CNRS/INSU, ISTO 1A rue de Férollerie, 45071 Orléans Cedex 2, France

La Nacre n'a rien de commun avec les pierres précieuses comme le diamant qui est forgé à des centaines de kilomètres au cœur de la Terre. Rien de commun non plus avec le rubis né des forces tectoniques qui font surgir les montagnes. Non ! La Nacre est une structure fascinante produite par le monde vivant. Comment l'Évolution biologique a-t-elle réussi à produire ce joyau ? Cet article nous montre qu'il s'agit de l'aboutissement d'un long processus qui a commencé il y a des milliards d'années sur Terre avec la vie elle-même ! Les chercheurs l'appellent « biominéralisation » c'est-à-dire le processus que la vie a élaboré et maîtrisé pour développer les tissus minéralisés comme les coquilles, les dents ou les os.

De la coquille au squelette interne et à la peau

L'histoire des biominéralisations commence il y a probablement plus de 3 milliards 500 millions d'années sur Terre. La Terre elle-même s'est formée il y a 4 milliards 750 millions d'années. Dans les formations les plus anciennes au Groenland, en Australie ou en Afrique du Sud, on trouve les plus anciennes formes fossiles connues sur Terre, les archées et les bactéries. Il s'agit de colonies ou tapis qui s'encroûtent sous forme de stromatolite car elles sécrètent des substances polymériques qui fixent les minéraux dissous dans l'eau (Figure 1). Ce processus organo-minéral préfigure ce qui va devenir la biominéralisation.

Ensuite, d'après les paléontologues, les formes vivantes se sont appropriées ces mécanismes de fixation des minéraux pour produire leurs propres tissus minéralisés et se protéger. Ceci se produit il y a 600 millions d'années au moment de la transition entre Précambrien et Cambrien (1). Ce phénomène devient spectaculaire avec l'explosion de la faune Tommotienne, il y a 530 millions d'années. Les paléontologues l'appellent aussi la « faune à petites coquilles » représentés Fig. 1. Avant, avec la faune d'Ediacara (environ -600 millions d'années) on ne trouve principalement que des métazoaires à corps mou en empreinte dans les schistes et très peu de squelettes minéralisés.

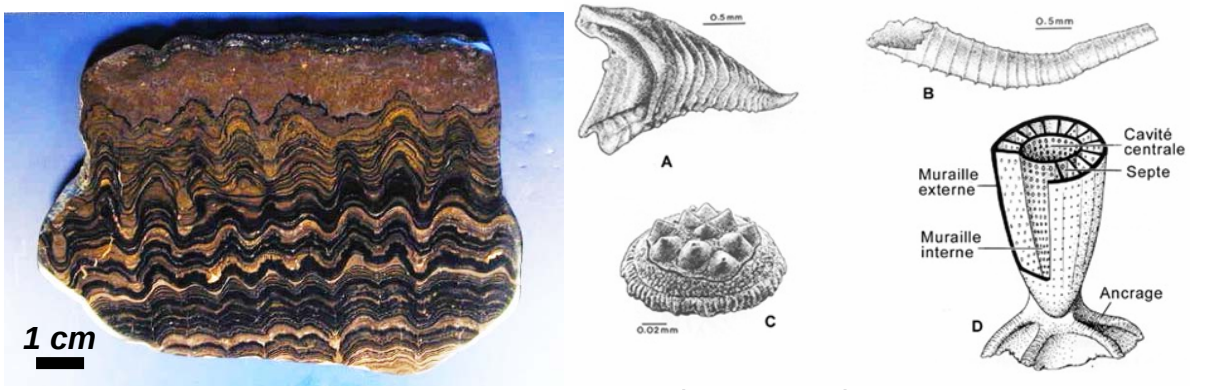

Figure 1. Gauche : exemple de stromatolite du Protérozoïque inférieur (2 milliards 300 millions d'années) Cochabamba, Bolivie. Droite : la grande explosion de la faune Tommotienne à -530 millions d'années, la première grande abondance des formes à squelette minéralisés. (2, 3)

Les mollusques ont ensuite évolué, caractérisés par deux fonctions, la radula (un organe fonctionnant comme une râpe) et l'acquisition d'un bouclier. Il s'agit d'abord d'une plaque calcaire protégeant leur dos, puis d'un dispositif de plaques articulées ou de deux valves comme les bivalves. D'un point de vue évolutif on pense que la coquille est un « squelette externe », caractère ancestral perdu au cours de l'évolution par les mollusques sans coquille dont le cerveau se développe avec la motricité, le poulpe par exemple.

Certains mollusques tels les mollusques nacriers, notamment les huîtres perlières ou Pinctadines, ont adopté une stratégie très sophistiquée en doublant leur coquille d'une substance tout à fait originale dans sa structure et dans sa conception : la Nacre. La Nacre que les Anglo-Saxons appellent « *Mother of Pearl* » rend la coquille plus résistante mais sert aussi à juguler les intrus en les enrobant et en donnant ainsi naissance à une perle fine.

Quelles sont les relations phylogéniques qui peuvent exister entre l'exosquelette des mollusques, la carapace de carbonate de calcium de certains poissons comme le *Bothriolepsis* (poisson tortue) puis les écailles cosmoïdes et par la suite les différentes étapes pour aboutir jusqu'au squelette interne des

vertébrés et à la peau des mammifères et celle de l'homme ? Nous avons malheureusement très peu de réponses. On connaît chez les vertébrés, l'homologie de position des différentes structures rigides qui recouvrent leur corps. Cependant les phanères (ongles, griffes, plumes, écailles, cornes) ont des organisations et des origines embryologiques différentes (4). Entre la coquille et la peau ou l'os humain, il ne s'agit que d'homologie de position ou de fonction.

Nous avons cependant adopté très tôt l'hypothèse de recherche suivante : les molécules ancestrales qui servent de matrice à la biominéralisation des coquilles de mollusques ont dû conserver leur rôle dans les mécanismes qui régissent le fonctionnement des os et de la peau chez l'homme.

Un mécanisme complexe apprivoisé par la perliculture

La structure feuilletée de la Nacre a été découverte dès le milieu du XIXs par William CARPENTER. La Nacre est l'une des sept structures de coquille que l'on connaisse. Certaines sont très complexes comme la structure entrecroisées (5). Mais la Nacre avec son organisation lamellaire très fine, captive immédiatement le regard car la lumière joue sur cette structure en formant des teintes d'irisation. De très nombreux chercheurs à travers le monde ont entrepris de comprendre le mécanisme par lequel les cellules du manteau de l'huître forment cet alignement extrêmement précis de cristaux qui tapissent l'intérieur des coquilles et forment les perles.

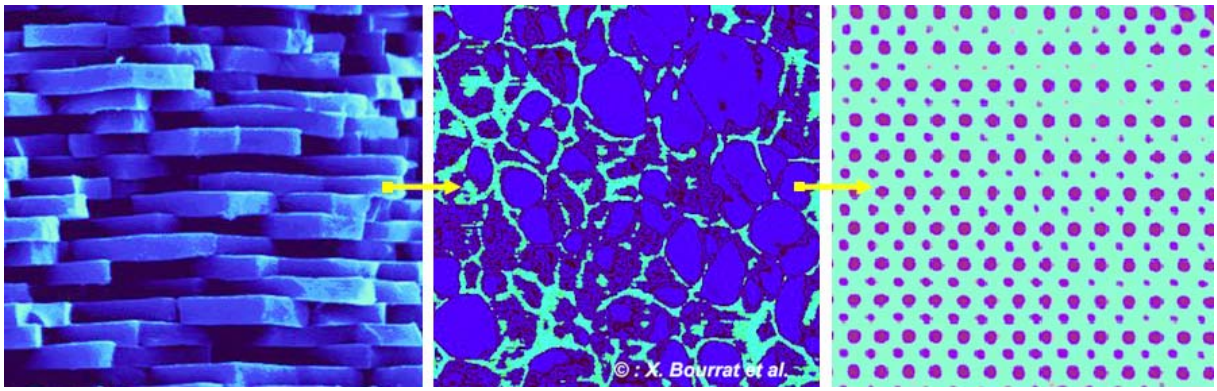

Figure 2. L'observation de la Nacre avec des grandissements croissant met en évidence sa structure multiéchelle : a) au microscope à balayage (MEB) (50 x 50 µm^2) ;
b) au microscope à force atomique (AFM) (0,5 x 0,5 µm^2)
c) au microscope électronique en transmission (MET) (0,005 x 0,005 µm^2)

Examinons tout d'abord l'organisation de la Nacre. On dit qu'elle a une structure multiéchelle. A un grandissement de dix mille fois environ, on reconnaît très bien sa structure lamellaire (Figure 2). Elle ressemble à un mur de briques,

constitué de cristaux en tablettes entourées d'un mortier de matière organique. Avec un grossissant 100 fois plus fort, au microscope à force atomique, nous avons découvert très récemment que la tablette ou biocristal d'aragonite est en fait composite. Le biocristal n'est pas infini comme en géologie, mais formé de nanograins d'aragonite noyés dans une matrice organique (6). Le plus spectaculaire pour le cristallographe est que les nanograins restent en parfaite cohérence, ils se comportent comme s'ils constituaient un seul et même cristal. A l'échelle du microscope électronique en transmission, si on grossit encore 100 fois, on retrouve les rangés d'atomes de calcium et de carbonate (Figure 2c), uniquement minéral. En inventant la Nacre constituée à plus de 97 % d'aragonite et un peu moins de 3 % de molécules organiques, la nature a augmenté les propriétés mécaniques du carbonate de calcium pour le transformer en matériau bouclier. Sa ténacité est notamment multipliée par un facteur 1000 !

La structure lamellaire de la nacre de l'huître se forme grâce à la dynamique d'un front de croissance en gradins. Les marches tapissent le fond des coquilles d'huître ou la surface des perles et avancent en permanence depuis la naissance jusqu'à la mort de l'animale. Toutes les marches se forment en même temps, la Nacre s'étend comme la coquille (Flèches Figure 3a) et s'épaissit avec l'age. Comment cela se produit-il ?

Le manteau sécrète un mélange de molécules organiques et minérales dans la cavité extrapalléale à la surface de la coquille ou de la perle. Une suite de processus moléculaires s'enchaîne, que l'on ne sait pas encore bien expliquer. On parle de « processus d'auto-organisation ». Tout commence par la formation d'un compartiment clos par une membrane de chitines (Figure 3a). Un compartiment pour chaque marche et ainsi les marches d'escalier avancent en suivant un processus de nucléation, croissance de chaque tablette comme le montre le schéma de la Figure 3b. Grâce à une technique de pointe, le NanoSims (7), nous avons montré qu'il s'agit d'un mécanisme de croissance centrifuge (auréoles rouge, Figure 3). Quand deux tablettes voisines rentrent en contact, elles suivent le model de Voronoï, elles se polygonisent pour que le pavage soit parfaitement ajusté (8).

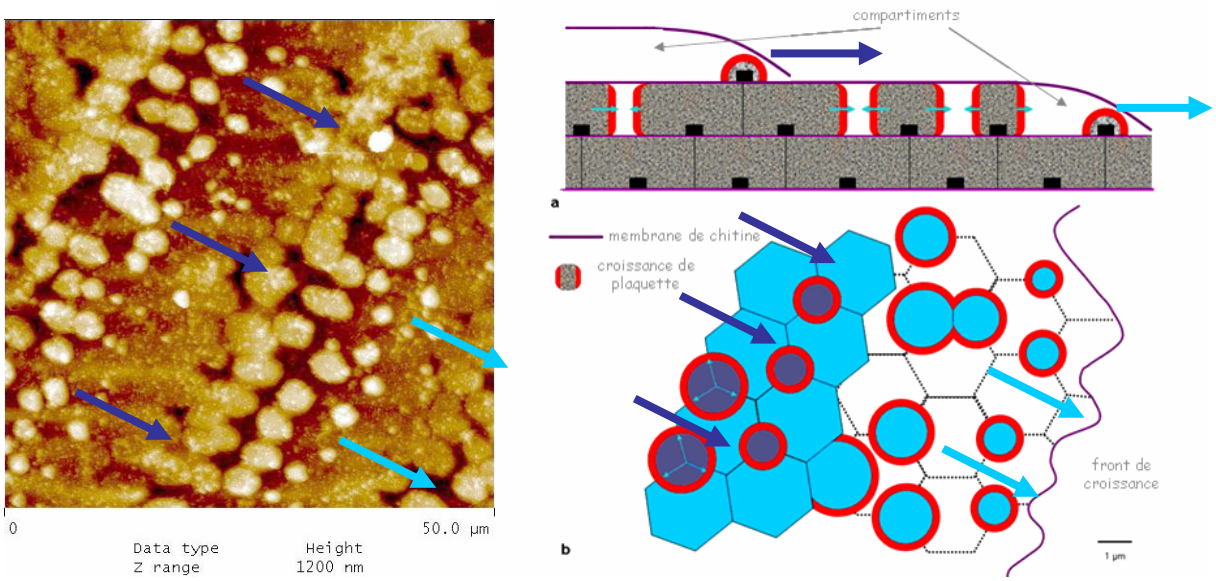

Figure 3. Croissance de la Nacre en marches d'escalier. Image de la surface de croissance de la Nacre vue au microscope à force atomique (les flèches indiquent la direction de croissance de chaque marche) (à gauche) ; modèles de croissance des compartiments, vue en coupe (a) et de dessus (b) (à droite) (9)

C'est ce processus de croissance en gradin qui permet de former la Nacre couche par couche au fond des coquilles ou sur les noyaux que l'on introduit dans l'huître pour produire les perles de culture. Mais comment fait-on la culture des perles ?

C'est Kichimatsu Mikimoto qui breveta en 1916 la technique de la greffe telle qu'on la pratique encore à l'heure actuelle. Il produisit ainsi les premières perles de culture rondes et conquis le marché grâce à son talent commercial. Les perles de culture ne furent produites à grande échelle qu'à partir de 1920 par une technique bien maîtrisée maintenant (voir encadré).

Encadré

Les grandes étapes de la perliculture à Tahiti

1) Découpe du greffon dans le manteau de l'huître donneuse. C'est elle qui impose sa propre couleur à la perle. 2) Choix du nucleus en fonction de la taille de l'huître receveuse. 3) Le greffeur entaille la gonade, insère le greffon et le nucleus. 4) L'huître est ensuite élevée dans les eaux purs des lagons des Gambier ou des Tuamotu pendant au moins 2 années et 5) à maturité la perle est extraite, souvent l'huître est greffée à nouveau surtout si la perle est parfaite (Crédit © P2V Création - PK 60 - 98719 Taravao - Tahiti - Polynésie Française, Tahiti Perle).

L'obtention d'une perle parfaite est rare : sur 1000 huîtres greffées, certaines rejetteront le nucleus, d'autres ne survivront pas à l'opération, seules 700 gardent le nucleus, certaines seront la proie des prédateurs, environ 500 sont récoltées. Sur ce nombre, la moitié seulement est commercialisable et on ne trouvera qu'une vingtaine de perles dites parfaites, c'est-à-dire parfaitement ronde sans défauts de surface. Une période de deux ans est nécessaire à l'huître pour donner une perle de qualité avec une couche de Nacre perlière régulière variant entre 1 à 3 mm d'épaisseur autour du nucleus.

On a compté 850 manipulations entre l'éclosion de la larve d'huître et la récolte de la perle; qu'une seule soit défaillante et c'est une chance de moins d'obtenir la perle parfaite!

Les ethno-pharmacopées et la médecine empirique

La Nacre fait partie intégrante des pharmacopées anciennes. Les récits de l'utilisation de la Nacre sont multiples dans de nombreuses civilisations.

Dans la médecine traditionnelle Chinoise on retrouve l'utilisation de la Nacre dans le « miel de perle tonique » connu pour sa tonicité ou pour des usages cosmétique. Il existe aussi des sirops pour guérir les déficiences du Yin chez le nourrisson qui souffre de fièvre, de transpiration pendant le sommeil, d'irritabilité ou d'agitation. La Nacre rentre pour une part importante dans la composition de ces sirops à côté des huiles essentielles traditionnelles. Les chinois utilisent également la nacre dans les soins de la peau. Les femmes se frottent le visage avec de la Nacre polie. Cette pratique est connue pour promouvoir la circulation sanguine et équilibrer le potentiel bioélectrique des cellules de l'épiderme ce qui faciliterait le transfert des oligoéléments et des molécules de la Nacre au travers de la peau pour son plus grand bénéfice.

Un traité médicinal du Cachemire (Inde) en 1240 avant J-C, la recommande déjà contre les affections oculaires, comme antidote contre les empoisonnements et les idées morbides.

Le moine Dominicain Albert MAGNUS au XIIème siècle, mentionne la nacre des perles pour son efficacité à traiter les maladies cardiaques, les hémorragies, la dysenterie et les maladies mentales.

Les aztèques, surtout les populations Mayas avaient une très grande connaissance des vertus de la nacre. Cette médecine traditionnelle a perduré jusqu'à nos jours et l'on peut trouver encore aujourd'hui des préparations pour les soins cutanés sur les marchés mexicains. Découverte plus surprenante de l'historien brésilien des sciences Amadeo Bobbio, les Mayas faisaient des dents en nacre qu'ils implantaient avec succès comme en témoignent les radiographies des crânes trouvés dans le Honduras.

Ces propriétés de la nacre découvertes empiriquement, méritent d'être expliquées scientifiquement. C'est le sens de la démarche que poursuit le groupe du Professeur Evelyne Lopez au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, associé au CNRS et à la société Tahiti Perles de Polynésie Française.

Un espoir pour l'os et la peau

Les molécules extraites de la Nacre sont en effet reconnues par les cellules constitutives de notre squelette osseux, de notre cartilage mais aussi par celles de notre peau. Tout d'abord, quelles sont les analogies entre la nacre l'os ?

La nacre est chimiquement différente de l'os puisque sa phase minérale est faite de carbonate de calcium et non de phosphate de calcium. Toutefois il subsiste encore du carbonate de calcium dans l'os associé au phosphate mais dans une faible proportion. Les mécanismes de formation de l'os et de la Nacre résultent tous deux, de l'activité de cellules spécialisées. Dans les deux cas, ces cellules sont capables de mettre en place un réseau moléculaire complexe et bien structuré qui devient compétent pour fixer le minéral. La Nacre comme l'os est capable d'autoréparation, après une fracture, nécessitant une participation cellulaire et la mise en jeu de molécules signal de communication. Os et nacre partagent, au-delà de leur distance évolutive, certains mécanismes de contrôle de la biominéralisation.

Au-delà de l'analogie, l'équipe MNHN/CNRS a démontré une activité de la Nacre, attribuée en grande partie aux messagers composant la matrice organique, sur les cellules formatrices d'os y compris sur les cellules souches (9). Certaines molécules de la nacre agissent également sur les cellules qui animent le remodelage osseux -les ostéoclastes- en freinant leur activité (10). La nacre possède tous les atouts pour réguler le métabolisme osseux dans le sens de la conservation par l'organisme d'un capital squelettique optimal et peut également aider à réparer ses déficits.

La matrice organique isolée de la Nacre de l'huître perlière *Pinctada maxima* ou de sa cousine *Pinctada margaritifera* peut donc induire la stimulation des cellules osseuses ou cartilagineuses et de leurs précurseurs non seulement pour réparer ou entretenir ces tissus mais aussi aboutir à la formation finale de tissus physiologiquement sains et actifs.

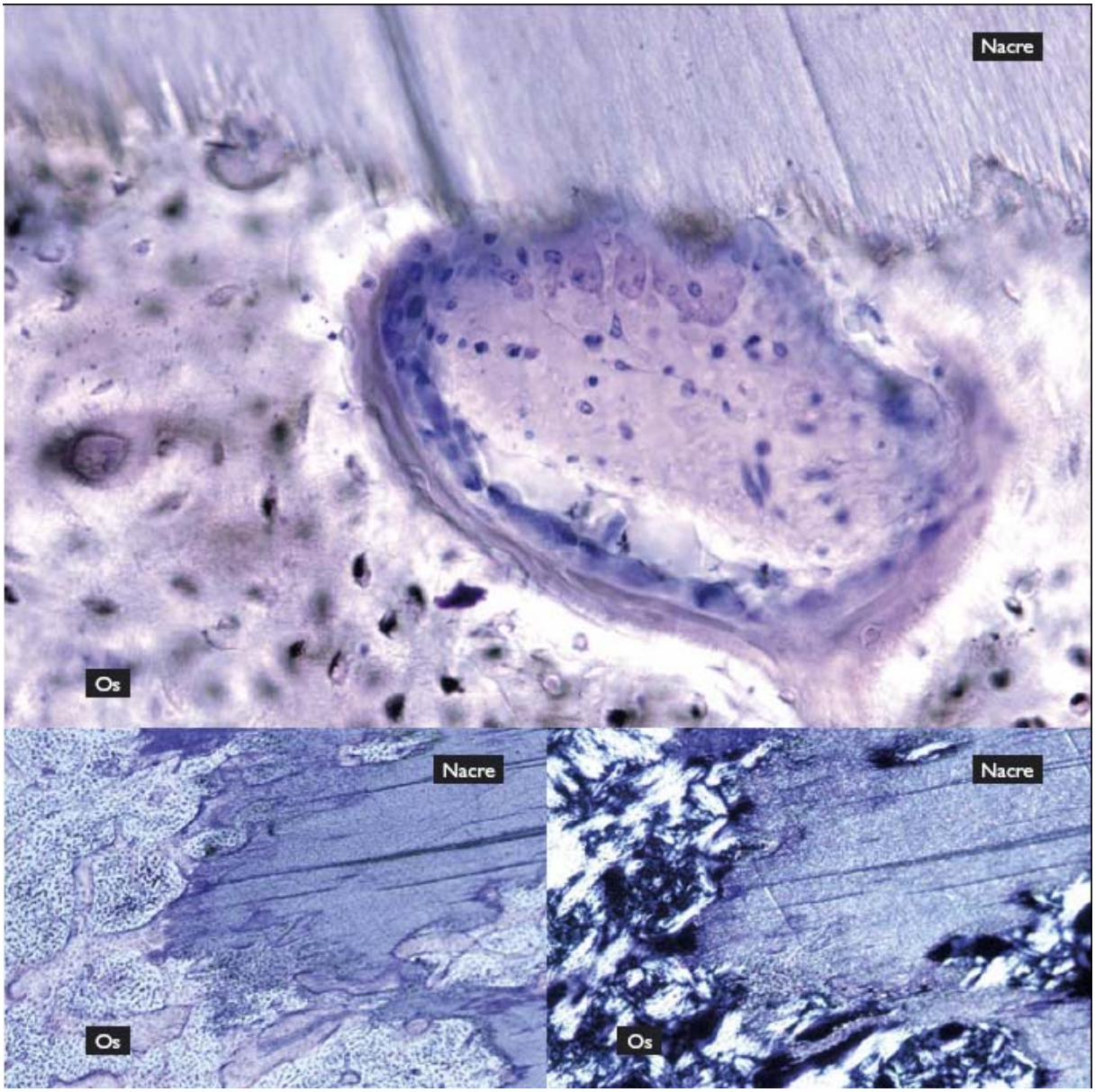

Figure 4 . Auto-régénérescence de l'os au contact de la Nacre.
***Haut** : Interface os/Nacre montrant une population de cellules formatrices d'os très stimulées au contact de la Nacre.*
***Bas** : Interfaces os/Nacre montrant des ponts d'os fusionnant avec de la Nacre par deux techniques sur la même zone.*

La Nacre utilisée en implant endo-osseux, sous forme de pièces taillées ou bien de poudre, se soude parfaitement à l'os et stimule tous les intervenants de sa réparation comme le montre les biopsies (Figure 4).

Certaines de ces molécules actives, présentes dans la nacre, sont aujourd'hui identifiées ou en cours d'identification (11). Plus récemment nous avons découvert que des molécules protéiques mais aussi lipidiques (12) agissent sur les cellules cutanées à différents niveaux et notamment sur les fibroblastes dermiques (13) mais aussi sur les cellules germinales souches des cellules

épidermiques et contribuent ainsi à réguler de façon optimale la stratification épidermique source de bonne santé cutanée.

Ces découvertes sont le résultat d'une recherche conduite aussi bien sur les cellules osseuses isolées maintenues en culture (*in vitro*) que sur des explants de peau placés en survie (*ex vivo*) que sur l'animal et l'homme (*in vivo*) (14).

CONCLUSIONS

Le vivant contrôle la croissance minérale par l'intermédiaire d'une machinerie moléculaire qui fixe non seulement le dépôt minéral mais également sa cristallographie de façon très précise. C'es l'objet des études concernant les biominéralisations.

La nacre est un de ces tissus minéralisé, parmi les plus étudiés avec l'os. La nacre a conservée dans sa structure des molécules ancestrales reconnues par les cellules de la peau et de l'os (molécules signales). Elles peuvent non seulement stimuler certains mécanismes mais aussi assurer leur régulation. Des produits existent déjà, notamment tournés vers la lutte contre le vieillissement cutané et osseux. Ce sont des produits de soin cosméceutiques et nutraceutiques (compléments nutritionnels) touchant aux dermosciences et dont les tests cliniques attestent de l'efficacité.

De nouvelles applications thérapeutiques potentielles sont en cours de mise en place. Elles concernent l'orthopédie visant la réparation des défauts squelettiques traumatiques ou pathologiques mais aussi des maladies préoccupantes comme l'ostéoporose et l'arthrose qui seront appréhendées de façon préventive et curative.

Références bibliographiques

1. Gould SJ (1991) La vie est belle, Éd. du Seuil
2. Rozanov AY (1986) Problematica of the Early Cambrian, *Problematic Fossil Taxa*
3. Clarkson ENK *et al.* (1993) The Anatomy of Conodonts, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences,* 340, 405-21
4. Langlois C (2006) Les productions tégumentaires dures des Vertébrés : écailles, plumes, poils, http://www.snv.jussieu.fr/ Jacques Lafleur edt.

5. Boggild OBK (1930) Dan. Vidensk. Scisk. Skr. Naturvidensk. Math. Afd. 9, 233-326
6. Rousseau M *et al.* (2005) *Biomaterials*, 26, 6254-62
7. Rousseau M *et al.* (2006) Gordon Research Conference Biomineralization, July 30- Aug. 4, Colby-Sawyer College, New London, USA
8. Rousseau M. *et al.* (2005) *J. Struct. Biol*, 149, 149-57
9. Lamghari M *et al.* (2001) Bone Miner. Res., 16, 2232-7
10. Duplat D *et al.* (2007) *Biomaterials,* 28, 4769-78
11. Duplat D (2006) *FEBS Letters*, 580, 2435-41
12. Rousseau M (2006) *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 145, 1-9
13. Lopez E *et al.* (2000) *Tissue and Cell,* 32(1), 93-101
14. Atlan G *et al.* (1997) *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*, 320, 253-8