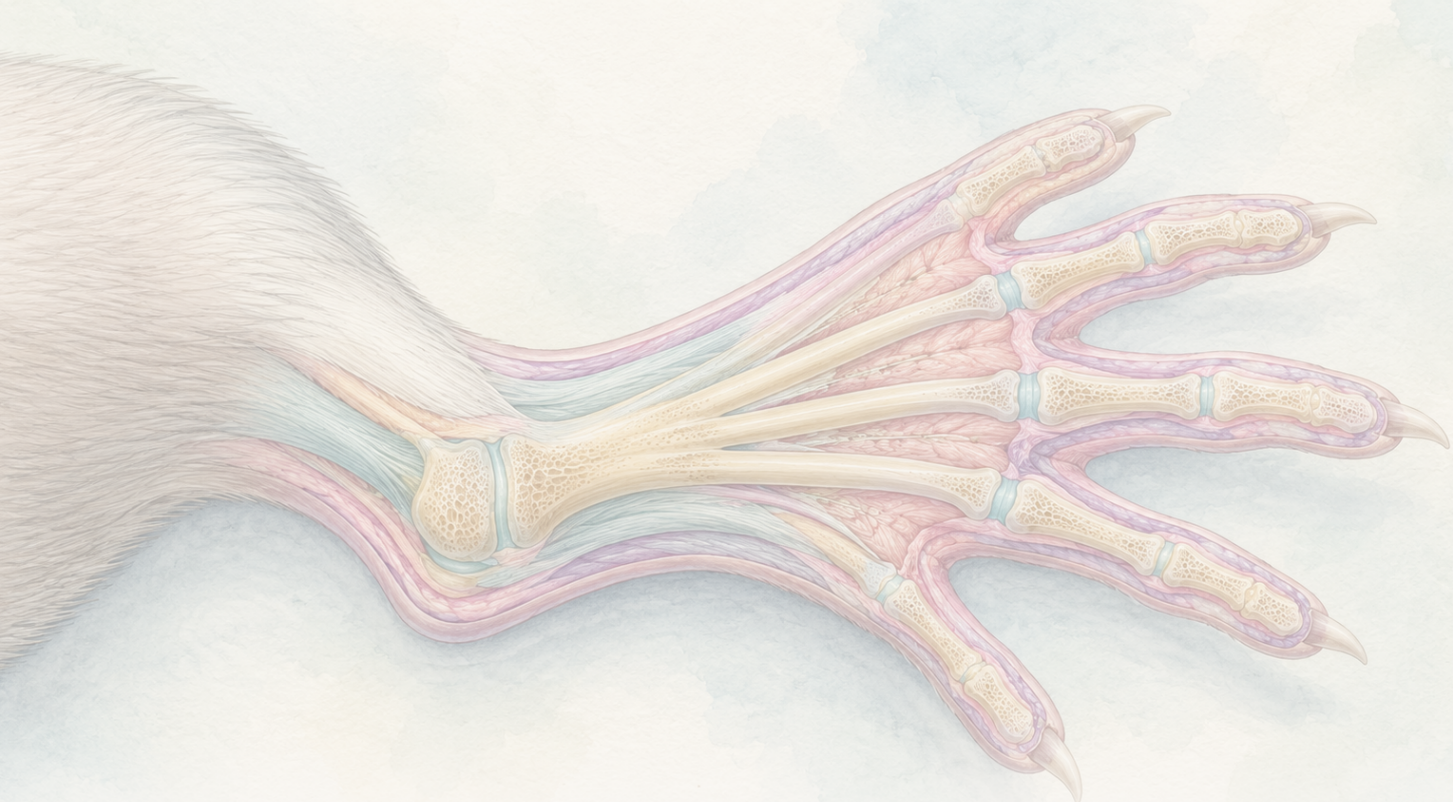




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Chez la souris, un traitement en deux temps par facteurs de croissance fait repousser les os perdus d'un doigt amputé — imparfaitement

Dans une amputation de doigt de souris qui guérit normalement par cicatrice, implanter FGF2 puis BMP2 a fait apparaître un blastème et repousser la phalange perdue ainsi qu'une petite articulation — semblables aux originales mais non identiques, et très loin d'un membre entier. Cela suggère que les cellules et les signaux de la régénération peuvent être présents même là où les mammifères échouent d'ordinaire: une preuve de principe chez la souris, pas une thérapie humaine.

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Digit regeneration in mice is stimulated by sequential treatment with FGF2 and BMP2*, Ling Yu et al.; Ken Muneoka (corresponding author), Nature Communications 17, 5346 (2026) · DOI: 10.1038/s41467-026-72066-8

La question d'Aristote, posée à l'orteil d'une souris

Pourquoi une salamandre peut-elle faire repousser une patte amputée entière — os, muscle, nerf, peau, tout — alors qu'une souris, ou une personne, cicatrise simplement le moignon et s'arrête? La question est ancienne: l'article note qu'elle remonte à Aristote, il y a plus de deux mille ans. Les animaux qui savent le faire reconstruisent la partie manquante à partir d'un petit amas de cellules peu spécialisées appelé *blastème*, qui se rassemble au niveau de la plaie et rebâtit ce qui a été perdu. Les mammifères, pour la plupart, n'en forment jamais. Nous refermons les plaies avec une cicatrice.

Un article intitulé "régénération de doigt chez la souris" tombe donc au milieu de l'une des plus vieilles questions ouvertes de la biologie — et, ces derniers temps, au milieu de beaucoup de bruit. Demandez à Internet ce qu'il dit et on vous répondra que les humains sont sur le point de faire repousser des doigts et des membres perdus. Il dit quelque chose de plus étroit, plus étrange et plus intéressant: chez des **souris**, dans une amputation de doigt qui guérit normalement par cicatrice, deux facteurs de croissance livrés dans le bon ordre — d'abord FGF2, puis BMP2 — ont poussé le moignon à reconstruire l'os qu'il avait perdu. Pas un membre entier. Pas chez l'humain. Pas parfaitement. Mais une plaie que les mammifères referment d'habitude par fibrose a été amenée à régénérer, et c'est ce résultat-là qu'il faut comprendre.

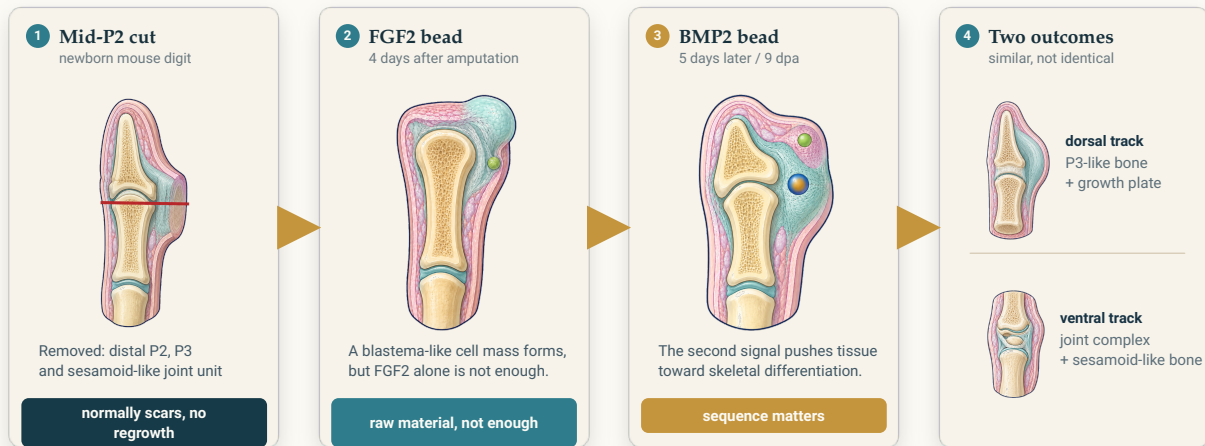
Ce que les auteurs ont fait

Le doigt de souris est l'un des rares endroits où un mammifère régénère quelque chose. Coupez un doigt tout au bout et il repousse; coupez plus bas — à travers le deuxième os du doigt, la phalange P2 — et il ne repousse pas. Le moignon cicatrise et s'arrête. Cette amputation P2 non régénératrice, chez des souris nouveau-nées, est le modèle que les auteurs ont choisi délibérément: une plaie où les mammifères *échouent* de façon fiable à régénérer.

Ils y ont appliqué deux protéines de signalisation, l'une après l'autre. Quelques jours après l'amputation, une fois la plaie refermée, ils ont implanté une minuscule bille libérant **FGF2** (un facteur de croissance des fibroblastes). Cinq jours plus tard, ils ont implanté une deuxième bille, libérant **BMP2** (une protéine morphogénétique osseuse). Ils ont ensuite suivi les doigts pendant des semaines par micro-CT et coloration des tissus, séquencé les cellules de la plaie une par une, et utilisé un marquage génétique pour retracer où les cellules individuelles finissaient.

Two signals, two tracks

FGF2 raises blastema-like tissue; BMP2 pushes regeneration, imperfectly



dpa = days post amputation · P3-like and sesamoid-like structures are similar to the originals, not exact copies
Raster anatomy is illustrative; the editable SVG layer carries the claims, timing and boundaries.

Deux signaux, deux voies: FGF2 fait apparaître le tissu de type blastème; BMP2 pousse la régénération, mais le doigt reconstruit est semblable, non identique.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Ce qu'ils ont trouvé

FGF2 seul a construit la matière première, mais rarement le résultat. Il a poussé la plaie à accumuler une masse de cellules en division ressemblant à un *blastème* — l'amas cellulaire qui entraîne la vraie régénération chez des animaux comme les salamandres — et a activé les gènes qu'un blastème utilise. Mais seul, il s'arrêtait surtout là: environ 70 % des doigts traités ne produisaient aucun nouvel os, et seulement environ 30 % formaient un seul os, mal placé.

FGF2 puis BMP2 a terminé le travail — imparfaitement. Quand une bille de BMP2 suivait la bille de FGF2, chaque doigt traité produisait un nouvel os. La plupart régénéraient la phalange distale perdue (P3) comme un os reconnaissable avec une *plaque de croissance* à sa base — la même structure qu'un os de doigt utilise pendant son développement — et beaucoup régénéraient aussi une petite articulation: un os de type sésamoïde, plus un tendon et un ligament reconnectés au moignon. Mesurées avec soin, les parties régénérées étaient *semblables* aux originales mais non identiques, et l'os du moignon, même s'il grandissait, n'atteignait jamais sa taille normale. Les auteurs parlent d'un "doigt complet mais imparfait" — complet parce que chaque structure amputée avait un équivalent, imparfait parce qu'aucune n'était une copie exacte.

Les cellules de la plaie ont bien été reprogrammées. Le séquençage cellule par cellule a montré que FGF2 remodelait les fibroblastes de la plaie en moins d'un jour, activant des gènes (*Hmga1*, *Hmga2*) associés à un retour vers un état plus embryonnaire, développemental. Le marquage génétique a

ensuite montré que des cellules ordinaires du moignon étaient *re-spécifiées* — redirigées pour construire des structures appartenant à une partie plus distale du doigt que leur point de départ — et contribuaient à la fois à la phalange régénérée et aux tissus synoviaux et conjonctifs de la nouvelle articulation (le petit os de type sésamoïde provenait surtout d'autres cellules).

Ce que cela signifie probablement

Deux lectures que les auteurs tirent, prudemment.

Premièrement: si les mammifères échouent ici à régénérer, ce n'est **pas** parce que les bonnes cellules manquent. Des cellules capables de régénération sont présentes à la plaie; ce qui manque, ce sont les *signaux* qui les activent. Fournissez la signalisation FGF et BMP dans le bon ordre, et une plaie qui aurait cicatrisé régénère à la place. Dans les mots des auteurs, cette signalisation est *suffisante* pour déclencher un résultat régénératif dans une plaie qui guérit normalement par fibrose.

Deuxièmement: la régénération induite fonctionne sur deux voies — une voie **dépendante du blastème** qui reconstruit la phalange en jouant son développement embryonnaire (d'où la plaque de croissance), et une voie **indépendante du blastème** qui reconstruit le complexe articulaire. Ensemble, elles peuvent remplacer, grossièrement, ce que l'amputation a enlevé.

Ce que cela ne prouve pas

- C'est **chez la souris** — des doigts de souris nouveau-nées, dans un modèle choisi *parce qu'il* échoue normalement à régénérer. Rien ici n'a été fait chez l'humain.
- C'est un **os de doigt**, pas un membre. L'amputation enlève l'extrémité d'un équivalent de doigt (la partie distale de P2, P3 et un petit os sésamoïde); le résultat est la repousse de ces petites parties. "Faire repousser des membres" n'est pas dans cet article.
- C'est **imparfait**. Les os régénérés sont semblables mais non identiques aux originaux, l'os du moignon ne retrouve jamais sa taille complète, et FGF2 seul échoue la plupart du temps.
- Ce sont **deux billes de facteurs de croissance, en séquence** — pas un médicament, un sérum, une crème ou un traitement unique. Le timing comptait: FGF2 d'abord, BMP2 cinq jours plus tard.
- Cela ne montre **pas** que cela fonctionne chez des mammifères adultes ou de grande taille, ni que ce soit sûr. Ce sont des souris nouveau-nées dans une expérience très contrôlée.

Quelle est la solidité de la preuve?

Dans ses propres limites, le résultat central est solide. Chaque doigt FGF2->BMP2 a produit un nouvel os là où aucun doigt témoin ne le faisait, et cinq types de preuves indépendants — imagerie 3D de l'os, coloration des tissus, statistiques de forme, séquençage cellule par cellule et traçage de lignage

cellulaire — pointent dans la même direction.

Les limites honnêtes portent sur la *portée*, pas sur la solidité. La réponse est variable et imparfaite; elle se produit chez des souris nouveau-nées; et le mot fort “suffisant” s’applique à *cette* plaie modèle, pas aux personnes. L’article démontre que l’échec régénératif des mammifères peut être surmonté en fournissant les bons signaux dans un doigt de souris. Il ne démontre pas une voie vers la repousse d’un membre humain — ni même d’un doigt humain.

Pourquoi c’est important

Pendant longtemps, la question ouverte était de savoir si les mammifères *manquaient* des cellules nécessaires à la régénération ou s’ils échouaient seulement à les *utiliser*. Ce travail vote concrètement pour la deuxième option: les cellules compétentes sont là, à la plaie, et les bons signaux, dans le bon ordre, peuvent les réveiller. C’est une idée réellement porteuse d’espoir — et lente. Transformer “suffisant dans un doigt de souris nouveau-née” en quelque chose qu’une personne remarquerait est une longue route, et l’article ne prétend pas le contraire. La valeur ici est la preuve de principe, pas la promesse.

En bref

Chez des souris nouveau-nées, une amputation à travers le deuxième os du doigt (P2) guérit normalement par cicatrice et sans repousse. L’implantation d’une bille de FGF2 puis, cinq jours plus tard, d’une bille de BMP2 a changé cela: FGF2 a fait apparaître une masse de cellules en division de type blastème, BMP2 l’a fait se différencier, et le doigt a régénéré sa phalange perdue — avec une plaque de croissance du développement — plus, souvent, une petite articulation, un tendon, un ligament et un os sésamoïde. Les parties régénérées étaient semblables mais non identiques aux originales, et le résultat était imparfait. Le traçage cellulaire a montré que des cellules ordinaires de la plaie étaient reprogrammées et re-spécifiées pour construire les structures manquantes. Le message: ici, l’échec régénératif des mammifères est un problème de *signaux* manquants, pas de *cellules* manquantes, et la signalisation FGF + BMP suffit à le surmonter dans ce modèle. C’est une preuve de principe chez la souris — pas une thérapie humaine, et pas “faire repousser des membres”.

Mise au point

Ce que l’article montre: Chez des souris nouveau-nées, un traitement séquentiel FGF2 puis BMP2 d’une amputation P2 normalement non régénératrice induit la repousse de la phalange distale amputée (par un blastème qui forme une plaque de croissance) et, souvent, d’un complexe articulaire associé (os de type sésamoïde, tendon, ligament). Cinq lignes de preuve — micro-CT, histologie, morphométrie de forme, séquençage cellule par cellule et traçage de lignage — le soutiennent. Les

structures induites sont semblables mais non identiques aux originales.

Ce qui est plausible mais non prouvé: Que FGF2 seul, avec un autre timing ou dosage, puisse compléter la régénération; le programme développemental précis que suivent les cellules re-spécifiées.

Ce que cela ne montre pas: Quoi que ce soit chez l'humain, ou chez des mammifères adultes ou de grande taille; la repousse d'un membre entier ou d'un doigt entier; un médicament, un sérum ou un traitement en une étape; la sécurité; que le résultat soit parfait ou complètement fiable.

Principales limites: Souris nouveau-nées; un modèle d'os de doigt, pas un membre; une réponse imparfaite et variable (FGF2 seul échoue le plus souvent); "suffisant" s'applique à cette plaie modèle, pas aux personnes; aucune donnée humaine ni chez des mammifères adultes.

Quel degré de confiance pour un lecteur général? Forte confiance que, dans ce modèle de souris, FGF2->BMP2 a réellement induit une régénération partielle du doigt, et que les cellules compétentes étaient présentes mais simplement non signalées. Forte confiance que ce n'est **pas** une repousse de membre humain et **pas** une thérapie. Confiance faible à modérée sur la distance que le principe pourra parcourir. Attitude appropriée: une vraie et élégante preuve de principe sur *pourquoi* les mammifères échouent à régénérer — et une longue route depuis le titre.

Sources

Nature Communications 17, 5346 (2026), open access
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-72066-8>