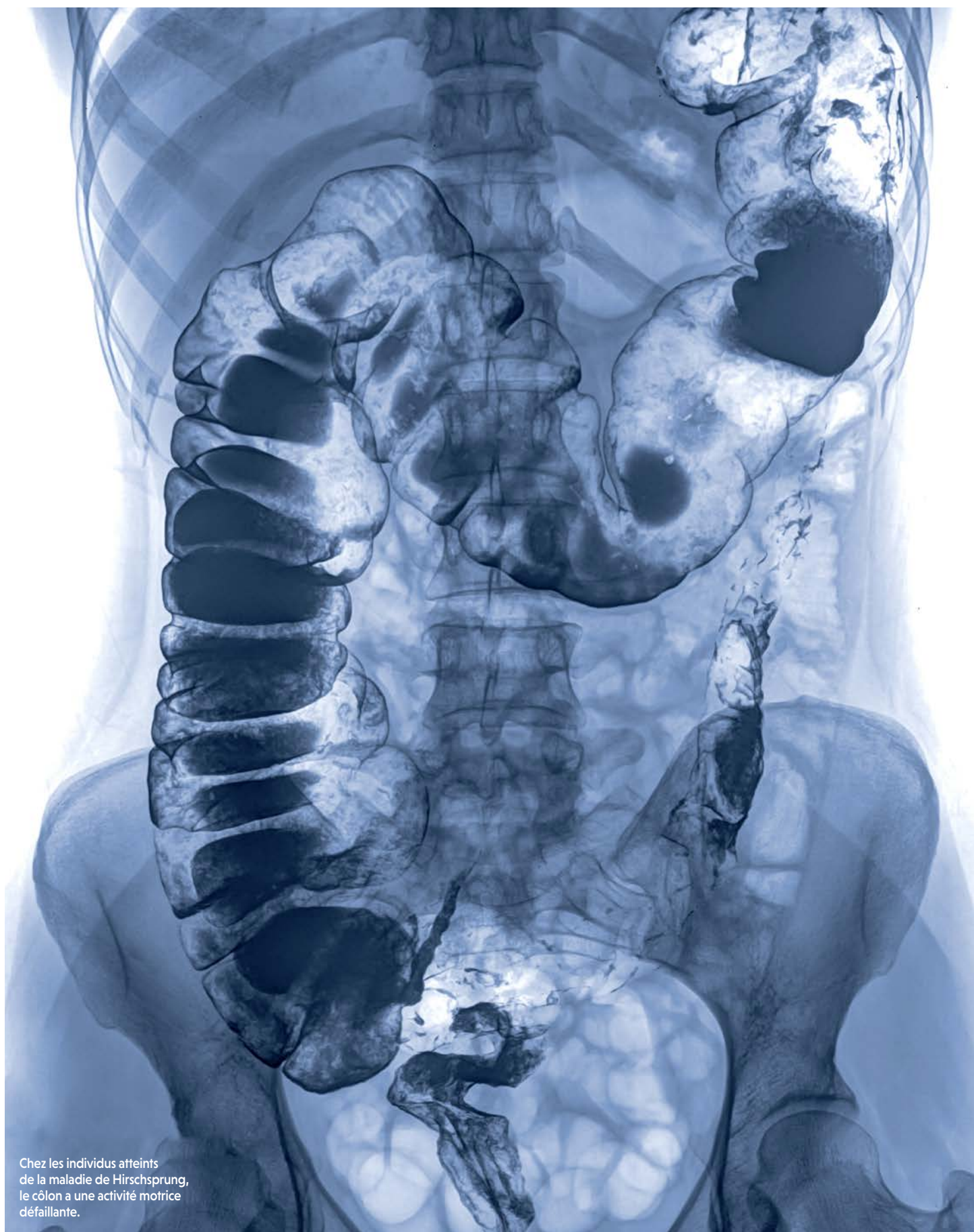




Chez les individus atteints de la maladie de Hirschsprung, le côlon a une activité motrice défaillante.

L'ESSENTIEL

> La maladie de Hirschsprung touche 1 nouveau-né sur 5 000 environ.

> Elle se manifeste par une constipation chronique qui, sans opération chirurgicale, peut être létale.

> En recherchant les causes de la maladie, les biologistes ont mis au jour, à partir des

années 1960, un mécanisme clé du développement embryonnaire : la formation du système nerveux de l'intestin.

> Aujourd'hui, diverses équipes continuent à caractériser les gènes impliqués dans la maladie, avec l'espoir de prévenir ses formes les plus graves et de percer d'autres mystères de l'intestin.

L'AUTEUR



NICOLAS CHEVALIER
chargé de recherche
en embryologie physique
au CNRS au laboratoire
Matière et systèmes complexes,
à l'université Paris-Diderot

Le mystère Hirschsprung

La maladie de Hirschsprung, qui affecte l'intestin, a longtemps été une énigme. Aujourd'hui, non seulement on saisit mieux ses causes, mais leur exploration a renouvelé notre compréhension du développement embryonnaire.

Berlin 1886, congrès annuel des maladies infantiles. Le pédiatre danois Harald Hirschsprung présente le cas de deux enfants morts en bas âge d'un déficit alimentaire lié à une constipation chronique. À l'autopsie, leur côlon s'est révélé hypertrophié : le bol alimentaire s'y était accumulé, distendant l'organe et y entraînant une inflammation prononcée. Le diagnostic est posé, mais la cause de la constipation échappe à Hirschsprung, qui ne décèle aucun obstacle visible au passage du bol alimentaire. La maladie, qui porte aujourd'hui son nom, frappe 1 nouveau-né sur 5000 dans le monde. Une maladie rare, donc. Pourtant, son étude non seulement a permis un traitement chirurgical qui conduit à une guérison dans 95% des cas, mais a été – et est encore – un fil d'Ariane pour la compréhension du développement de l'intestin et même, plus généralement, de l'embryon.

Durant les cinquante ans qui ont suivi la présentation de Hirschsprung, aucune piste de traitement n'a émergé. Comme on soupçonnait la partie hypertrophiée du côlon d'être à l'origine de la pathologie, on pratiquait son ablation, sans effet. C'est seulement en 1948 qu'un chirurgien d'origine danoise, Orvar

Swenson, alors interne au Children's Hospital de Boston, a remis en cause le raisonnement justifiant ce procédé opératoire. On avait admis dans son service un enfant atteint de la maladie et maintenu en vie grâce à une colostomie – une dérivation du côlon hypertrophié débouchant directement sur la peau : le bout de côlon relié à l'anus avait été suturé et laissé en place. À l'aide d'un ballon manométrique, Swenson mesura les variations de pression au niveau de la colostomie et de l'anus : alors que le côlon anciennement hypertrophié relié à la colostomie se contractait normalement, le côlon distal, situé juste au-dessus de l'anus, semblait inerte. Swenson en avait la preuve, on confondait cause et symptôme : c'était l'accumulation des chymes – le bol alimentaire digéré – qui causait l'hypertrophie et l'inflammation. La constipation, elle, était due à l'étranglement lié à l'activité contractile défaillante du côlon distal.

Swenson proposa donc de réaliser l'opération inverse : conserver le côlon hypertrophié, mais extraire la partie étroite la plus distale. Après quelques essais sur des chiens, le jeune patient fut le premier malade guéri par la méthode Swenson ; il vit encore aujourd'hui et a eu quatre enfants.

HIRSCHSPRUNG ET GENRE

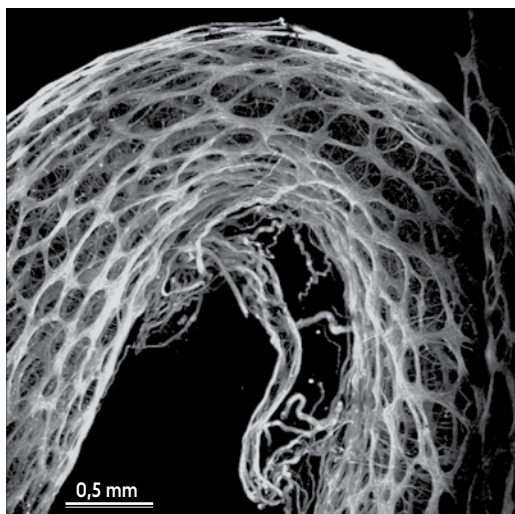
La maladie de Hirschsprung touche principalement les garçons, avec quatre garçons concernés pour une fille. La cause de cette différenciation reste inconnue. En particulier, à l'heure actuelle, aucun gène impliqué dans la maladie n'a été détecté sur le chromosome X.

> Swenson alla plus loin. Il analysa les morceaux de côlon distal ôtés à la suite de l'opération et nota l'absence systématique de neurones entériques. Les neurones entériques constituent le système nerveux intrinsèque de l'intestin : on en dénombre 100 millions chez l'adulte, lesquels s'organisent en deux filets concentriques qui tapissent le tube digestif sur toute sa longueur (*voir l'encadré ci-contre*). Le filet interne régule l'activité chimique de la digestion, l'adsorption des nutriments, les flux enzymatiques. L'anneau plus périphérique est pris en sandwich entre deux couches de muscles : cet ensemble muscle-neurone enclenche et contrôle le mouvement péristaltique qui permet l'avancée du bol alimentaire. L'absence de neurones dans les côlons malades expliquait donc naturellement leur insuffisance péristaltique. Mais pourquoi les malades étaient-ils dépourvus de neurones à cet endroit précis ?

DES NEURONES VENUS D'AILLEURS

La réponse nous projette dans les années 1960, dans un des plus grands centres d'élevage murin pour la biologie, le laboratoire Jackson, dans le Maine, aux États-Unis. Plus de 7000 lignées de souris génétiquement identifiées y sont conservées, pour la plupart sous forme d'ovules et de spermatozoïdes congelés. La biologiste Priscilla Lane s'intéressait à deux lignées en particulier, nommées *lethal spotted* et *piebald lethal*. Un quart des souriceaux de ces lignées mouraient quelques jours après la naissance et présentaient, comme les enfants décrits par Hirschsprung, un côlon hypertrophié. Ces lignées fournissaient de toute évidence un modèle animal précieux. Le pelage de ces mêmes souriceaux était en outre parsemé de grandes zones de dépigmentation qui leur donnaient une apparence tachetée caractéristique.

Ce défaut de pigmentation mit la puce à l'oreille de plusieurs chercheurs. On savait que les cellules produisant les pigments de la peau, les



Le système nerveux entérique forme une maille régulière imbriquée dans la paroi intestinale. Ici celui d'un poulet marqué en fluorescence, l'intestin ayant été rendu transparent.

COMMENT L'INTESTIN SE CONTRACTE

Lorsque vous mangez, les aliments, malaxés et broyés, sont propulsés par l'intestin. Comment ? Grâce à un processus mécanique nommé péristaltisme : un mouvement coordonné de relaxation des muscles en aval du bol alimentaire et de contraction en amont qui permet son transport. Cette danse est orchestrée par le système nerveux de l'intestin – ou système nerveux entérique – réparti dans sa paroi sous la forme de deux filets cylindriques et concentriques. Le filet externe (le plus périphérique) contrôle les couches de muscles permettant l'avancée du bol alimentaire par péristaltisme. Le filet interne régule les flux chimiques (nutriments, enzymes, etc.) traversant la paroi intestinale. Ces deux tissus nerveux sont visibles en histologie par marquage au nitrate d'argent, par exemple.

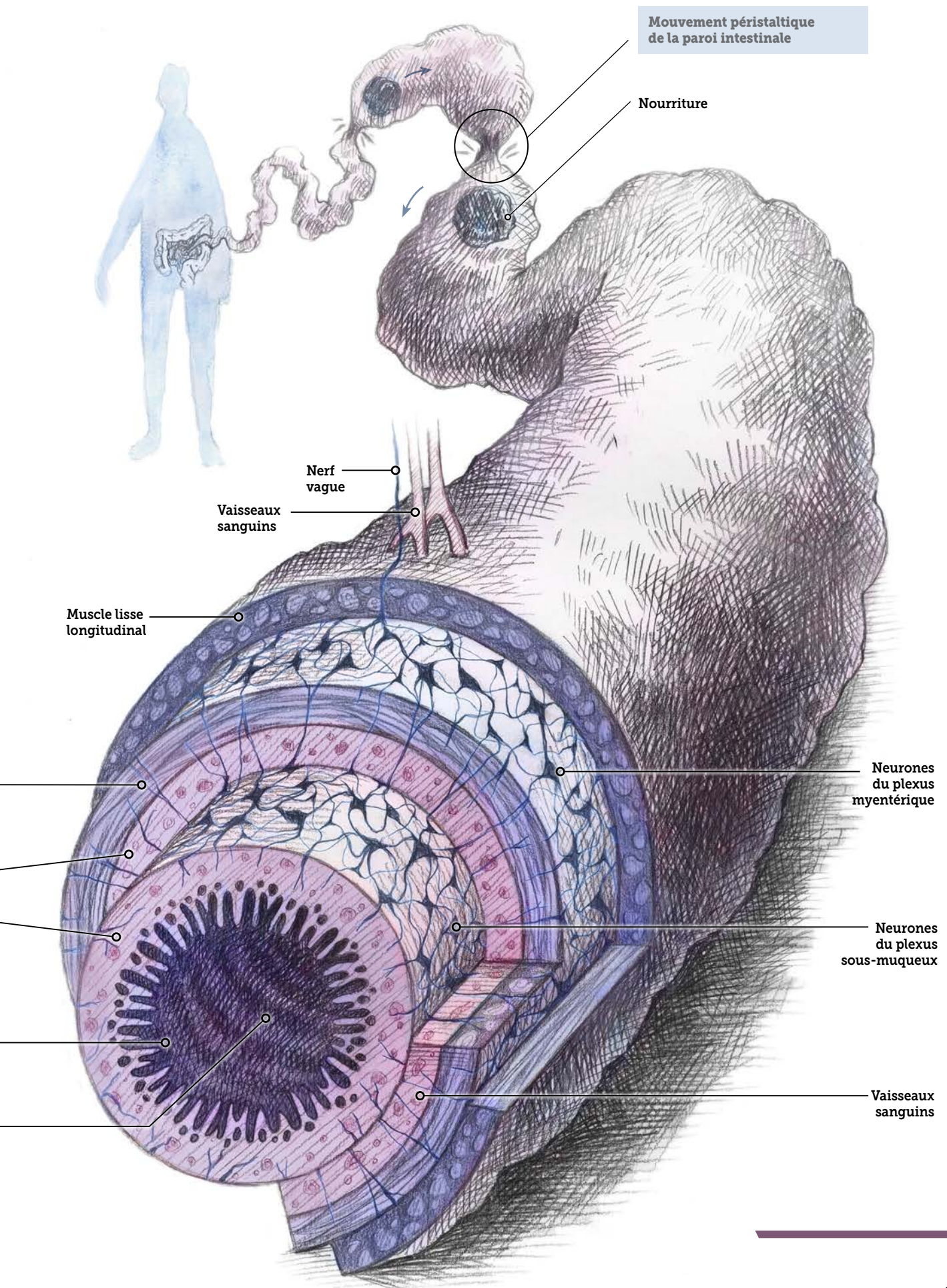
Notre système nerveux entérique compte 100 millions de neurones, mais a peu de connexions avec le cerveau : seuls 2 000 neurones assurent cette fonction (dont le nerf vague). Il fonctionne de façon autonome : disséquez l'intestin et déconnectez son système nerveux du reste de l'organisme, l'organe continuera de fonctionner normalement en culture. Il utilise par ailleurs plus de 35 neurotransmetteurs différents (les messagers chimiques des neurones), dont certains sont distincts de ceux trouvés dans le cerveau, et abrite 90 % des réserves en sérotonine – l'un de ces neurotransmetteurs – du corps humain. L'ensemble de ces propriétés lui vaut le surnom de « deuxième cerveau ».

Muscle lisse
circulaire

Muqueuse

Épithélium

Lumen



> mélanocytes, provenaient d'une structure transitoire commune à tous les vertébrés, la crête neurale (voir la figure ci-dessous). Or quelques années plus tôt, en 1954, Chester Yntema et Warner Hammond, à l'université d'État de New York à Syracuse, avaient publié une étude exhaustive décrivant les effets de l'ablation de différents segments de la crête neurale sur le développement de l'embryon de poulet. La suppression du segment dit vagal de la crête avait donné lieu à un intestin... dépourvu de neurones entériques! Sans percevoir le lien avec la maladie, les chercheurs avaient fabriqué un poulet « Hirschsprung ».

DES CHIMÈRES À LA RESCOUSSE

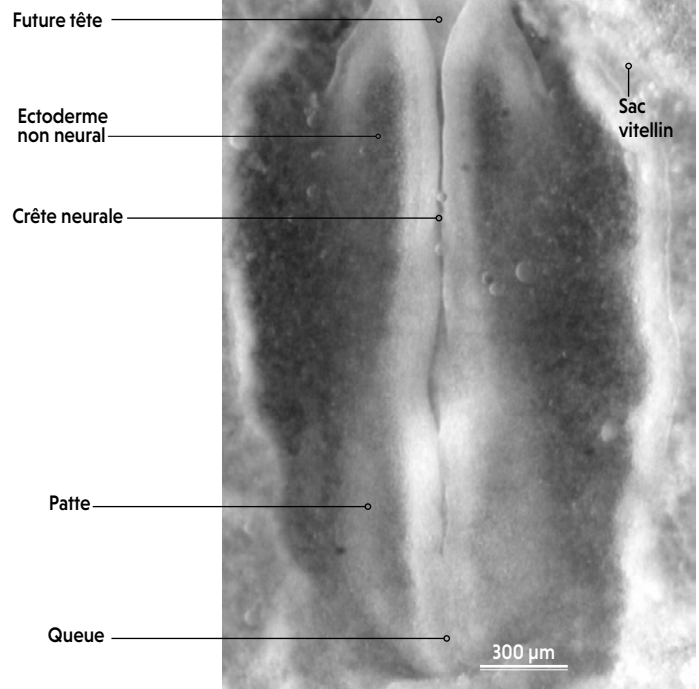
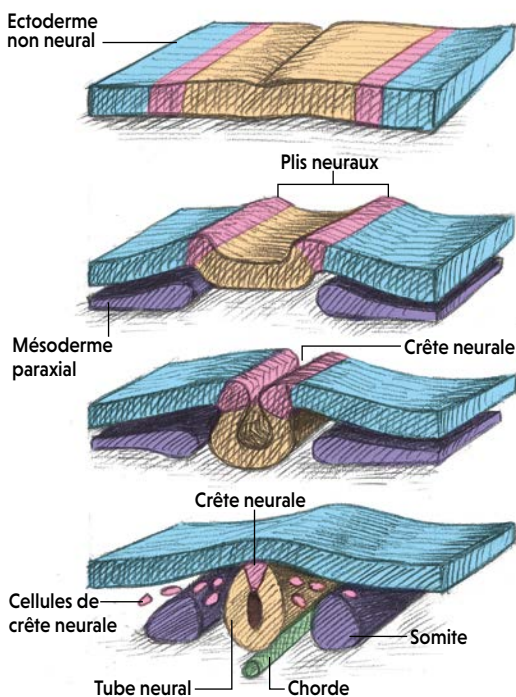
On y voyait d'un coup plus clair : les mélanocytes et les cellules nerveuses de l'intestin provenaient d'une même population de cellules migrantes, les cellules de la crête neurale. L'affection à la fois pigmentaire et intestinale des souris de Priscilla Lane s'expliquait donc tout naturellement en supposant que cette population cellulaire ne migrerait pas correctement au cours de l'embryogenèse. Le pas conceptuel était énorme. Plus tard, cette idée donna naissance à la notion plus générale de neurocristopathie, qui regroupe toutes les anomalies du développement et les tumeurs dont l'origine est un dysfonctionnement des cellules de la crête neurale. La maladie de Hirschsprung est l'une d'elles, de même que le syndrome de Waardenburg, qui se caractérise par des défauts de pigmentation, une surdité et des malformations crâniennes, ou la maladie de DiGeorge, qui se traduit par l'absence

de thymus et de parathyroïde, et par des malformations cardiaques.

La maladie de Hirschsprung était donc due à un défaut de migration de cellules de la crête neurale vers l'intestin. Mais comment ces cellules, qui partent du pli embryonnaire primordial, se retrouvaient-elles dans l'intestin de l'animal en développement? À la fin des années 1960, Nicole le Douarin, alors à la faculté des sciences de Nantes, introduisit une approche nouvelle et moins invasive que l'ablation. Elle avait remarqué que les cellules de caille se distinguent facilement de celles du poulet par une coloration biochimique dite de Feulgen. Elle remplaça des segments de crête neurale de poulet par des morceaux prélevés chez la caille, juste avant que les cellules n'entament leur migration, et mit ces chimères caille-poulet à incuber. Puis, en analysant leurs tissus au cours du développement grâce à la coloration de Feulgen, elle suivit le devenir des cellules de caille.

Cette méthode présentait un avantage déterminant par rapport aux injections d'encres colorées utilisées jusqu'alors : l'encre se diluait au fil des divisions cellulaires jusqu'à devenir imperceptible, tandis que les cellules de caille transplantées continuaient à se diviser et s'intégraient à merveille dans ces chimères caille-poulet. La coloration de Feulgen révéla les trajectoires étranges des cellules de la crête neurale, comme les filons d'un gisement minier. Les cellules vagues entraient dans le tube digestif au niveau du futur œsophage, puis le dévalaient jusqu'au côlon (voir la photo page ci-contre) en migrant à l'intérieur de la paroi de l'intestin en formation. Chez l'embryon humain, cet exode cellulaire

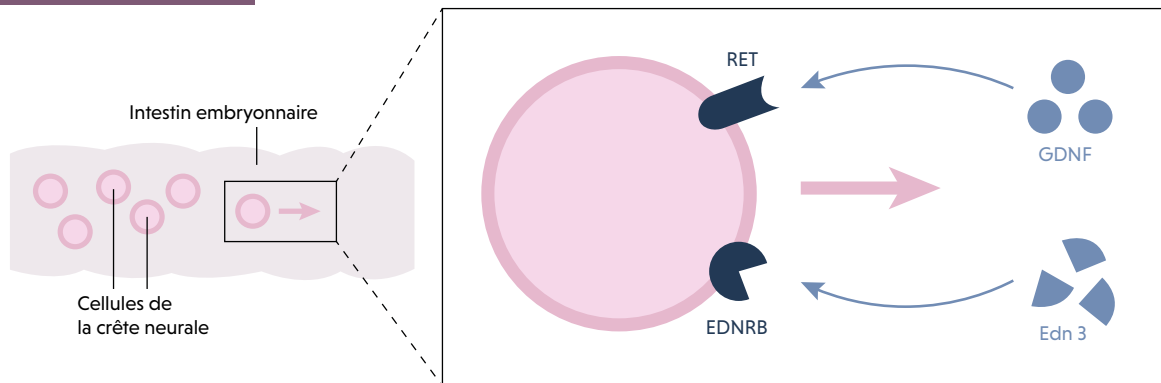
Environ 24 heures après la fertilisation, un embryon de poulet est un disque de cellules replié sur lui-même (à droite). Les deux plis neuraux se rencontrent pour former un tube qui abritera la future colonne vertébrale. Les cellules de la crête neurale – la zone supérieure du tube neural – migrent alors dans l'embryon pour former des structures diverses comme les os de la mâchoire, le cartilage des oreilles, des tissus cardiaques, le système nerveux périphérique et celui de l'intestin. On dit qu'elles sont multipotentes.



UN CHEMIN BALISÉ

Deux signaux biochimiques sont indispensables pour que les cellules de la crête neurale colonisent le tissu intestinal embryonnaire. Chacun est constitué d'un couple de protéines : un ligand et son récepteur. Les deux ligands sont GDNF et edn3, des protéines synthétisées dans le tube digestif en amont du front de migration. Ils attirent les cellules de la crête neurale qui expriment leurs récepteurs

– respectivement RET et EDNRB – sur leur membrane et se fixent à eux, ce qui les active. L'activation de RET a un effet chimotactique : elle provoque la migration des cellules vers la source de GDNF, ce qui permet aux cellules de s'orienter dans l'embryon. L'activation d'EDNRB commande aux cellules de la crête neurale de continuer à se diviser et de ne pas encore se différencier en neurone ou cellule gliale du futur système nerveux entérique.



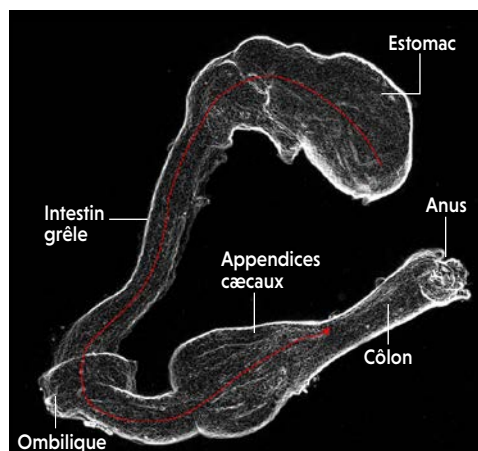
commence dès la quatrième semaine de gestation et dure entre cinq et douze semaines. Une fois en place, les cellules de la crête neurale se différencient progressivement en neurones qui composeront le système nerveux entérique.

Dans les années 1970-1980, grâce à cette nouvelle compréhension de la migration des cellules de la crête neurale, diverses équipes ont éclairci le cas des souris du laboratoire Jackson. En réalisant des greffes d'intestin de souris donneuses de crête neurale entérique sur des côlons de souris hôtes, elles montrèrent que le mégacôlon de la lignée *piebald lethal* était dû à un déficit migratoire des cellules de la crête neurale elle-même, tandis que celui des souris *lethal spotted* était lié à une anomalie dans le tissu d'accueil des cellules migrantes, le côlon embryonnaire. Les techniques de génie génétique étaient alors en plein essor : on serait bientôt en mesure d'identifier les mutations génétiques délétères dans chacune des lignées, de trouver les protéines codées par les gènes concernés et de remonter ainsi au mécanisme moléculaire du défaut de migration. L'histoire prit à rebrousse-poil ce scénario sans doute trop prévisible.

En 1988, le biochimiste japonais Masashi Yanagisawa et son équipe découvrirent trois petites protéines impliquées dans la régulation de la pression sanguine, les endothélines. Pour agir, ces protéines doivent s'associer à des récepteurs spécifiques localisés sur les membranes cellulaires. L'endothéline 3 ou *edn3*, par exemple, se lie avec une grande affinité au récepteur EDNRB. Plusieurs traitements de l'hypertension artérielle sont d'ailleurs fondés sur des

molécules de synthèse qui s'accrochent à ces récepteurs. En quête d'une théorie moléculaire de la pression artérielle, les chercheurs japonais supprimèrent le gène codant l'endothéline 3 chez la souris. Surprise : la pression sanguine de l'animal était normale, mais son côlon hypertrophié et son pelage tacheté ! Sans le vouloir, ils avaient reproduit les souris qui, trente ans plus tôt, avaient intrigué Priscilla Lane au laboratoire Jackson. Plus précisément, il fut ensuite montré que chez les souris *lethal spotted*, le gène de l'endothéline 3 était muté, tandis que chez les souris *piebald lethal*, il s'agissait du gène de son récepteur, EDNRB (voir la figure ci-dessus).

Cela expliquait les résultats des expériences de greffes : le récepteur étant habituellement localisé sur les cellules de la crête neurale, son absence chez les souris *piebald lethal* empêchait >



Au bout de sept jours de développement, l'intestin d'un embryon de poulet mesure environ 1 centimètre de l'estomac à l'anus (ci-contre). À ce stade, les cellules de la crête neurale ont parcouru le chemin indiqué en rouge et se trouvent à peu près à l'entrée du colon. Si elles s'arrêtent là, le colon adulte sera dépourvu de cellules nerveuses.

> la migration de ces cellules mutantes dans le côlon, lui-même sain; et chez les souris *lethal spotted*, l'absence du ligand *edn3*, habituellement produit par l'intestin embryonnaire, rendait impossible la migration des cellules de la crête neurale dans le tube digestif.

Quelques années plus tard, le groupe de Nicole Le Douarin montra que l'endothéline 3 stimule fortement la prolifération des cellules de la crête neurale et les maintient dans un état indifférencié. On comprenait donc mieux l'affection de certains bébés présentant l'association d'une maladie de Hirschsprung et d'anomalies de pigmentation de la peau (syndrome de Waardenburg de type 4) : en l'absence d'endothéline 3, les cellules de leur crête neurale s'étaient différenciées prématurément en neurones. Or ces derniers ne migrent pas. Ils n'avaient donc pas envahi la partie la plus terminale du tube digestif, le côlon. L'endothéline 3 endosse ainsi deux rôles dans l'organisme: elle régule la pression artérielle chez l'adulte et retarde la différenciation cellulaire chez l'embryon. On nomme *moonlighting* («travail au noir») la capacité d'une protéine à remplir plusieurs rôles; la recherche révélera peut-être à l'avenir une unité cachée derrière ces fonctions en apparence si différentes.

L'histoire n'était cependant pas terminée. Les études génétiques montrèrent que les gènes de l'endothéline 3 ou de son récepteur n'étaient mutés que chez 5% environ des cas humains de

Hirschsprung. L'endothéline était donc bel et bien un acteur de la maladie, mais *quid* des 95% restants? La découverte en 1994 d'une seconde famille de gènes impliqués dans la maladie brava les recherches sur un récepteur nommé RET.

LA PISTE DU CHROMOSOME 10

Le groupe d'Arnold Munnich, à l'hôpital Necker enfants malades, à Paris, ainsi que celui de Giuseppe Martucciello, à l'université de Gênes, avaient découvert un patient atteint d'aganglionose intestinale totale (une maladie de Hirschsprung très étendue) auquel il manquait un fragment de chromosome 10. Ce fragment contenait donc probablement un gène essentiel à la migration des cellules de la crête neurale dans l'intestin. Des études de corrélation de séquences d'ADN dans des familles comportant plusieurs sujets atteints de la maladie permirent de resserrer l'étau autour d'une région particulière de ce chromosome.

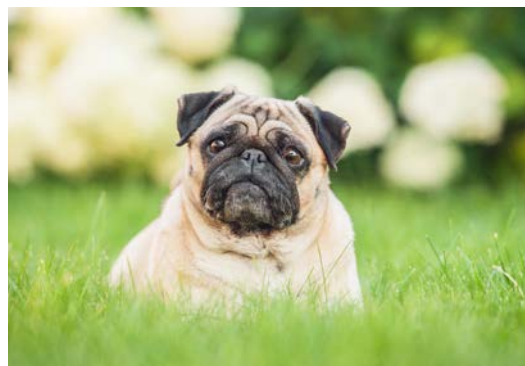
L'année suivante, on montra que nombre de malades portaient une mutation dans un gène de cette région qui codait le récepteur RET; l'invalidation des deux copies de ce gène chez la souris donnait lieu à des intestins dépourvus de ganglions nerveux ainsi qu'à des malformations rénales. La surexpression du gène menait au contraire à des cancers agressifs – de la thyroïde, par exemple. On trouve ici un exemple frappant d'un paradigme qui s'est imposé ces dernières années à la communauté scientifique: détournés

L'HYPOTHÈSE DE DOMESTICATION

La maladie de Hirschsprung a aidé à comprendre un tout autre phénomène: la domestication. Cette dernière consiste à croiser successivement des individus d'une espèce afin d'accentuer un trait, par exemple la masse d'entrecôte d'une vache ou la gentillesse d'un chien. Dans son ouvrage de 1868 *The Variation of Plants and Animals under Domestication*, Charles Darwin nota un ensemble de changements morphologiques et comportementaux communs à tous les mammifères sauvages domestiqués: ils deviennent plus dociles, leur pelage change de couleur et se tache, leurs dents et leur mâchoire rétrécissent, les oreilles jadis pointues tombent. Des changements similaires s'opèrent aussi chez les poissons, les oiseaux.

Leur origine demeurerait mystérieuse jusqu'à ce qu'en 2014, Adam Wilkins, de l'université Humboldt, à Berlin, et ses collègues proposent une explication pour le moins séduisante. La sélection fondée sur la docilité tend à favoriser des individus ayant des réactions moins violentes. Or la violence est directement liée aux hormones de stress sécrétées par une partie de la glande surrénale dont les cellules proviennent de... la crête neurale. Un examen des changements observés par Darwin montre qu'ils sont tous liés à des organes formés par des cellules de la crête neurale: la mâchoire, les dents, le cartilage des oreilles, les pigments du pelage, etc. La domestication favoriserait ainsi, par des modifications génétiques ou épigénétiques, des individus ayant un léger déficit dans la quantité ou la vigueur migratoire des cellules de la crête neurale, ce qui se traduirait non seulement par une plus grande docilité, mais aussi par l'ensemble des traits que Darwin a constatés.

En 2017, une équipe menée par le paléogénéticien Ludovic Orlando, du Muséum d'histoire naturelle du Danemark et de l'université de Toulouse, a apporté une preuve en faveur de cette hypothèse: en étudiant le génome de chevaux d'un peuple nomade de l'âge du Fer, elle a montré qu'une forte proportion des mutations sélectionnées au cours de la domestication concernaient des gènes liés à la crête neurale.



chez l'adulte, les gènes de l'embryogenèse entraînent des cancers.

Quel est le rôle du récepteur RET dans la formation du système nerveux entérique? La réponse ne se fit pas attendre. Peu auparavant, on avait isolé une molécule, nommée GDNF, concentrée dans les reins et l'intestin d'embryons de grenouille. Des chercheurs firent le lien avec les déformations rénales et intestinales observées chez des souris dépourvues de RET. Suivant cette piste, ils montrèrent que GDNF était son ligand. À l'instar du couple *edn3-EDNRB*, le récepteur RET était exprimé à la surface des cellules de la crête neurale tandis que son ligand GDNF était concentré dans le tissu, devant le front de migration. Comme des fourmis tâtant de leurs antennes les traces de phéromones les menant à une source de nourriture, les cellules de la crête neurale suivaient la route du GDNF. Sans GDNF ou son récepteur RET, elles perdaient leur sens de l'orientation et ne migraient plus dans l'intestin.

UN MARATHON PÉRILLEUX

Ainsi, on connaît deux causes génétiques majeures de la maladie de Hirschsprung: des mutations touchant les couples *edn3-EDNRB* et *GDNF-RET*. On estime que la majorité des cas sont liés à un dysfonctionnement de la protéine RET. Cependant, des mutations du gène *RET* ne sont identifiées que dans environ 20 à 25% des cas. La majorité des patients produisent moins de protéine RET, conséquence d'une variation de régulation de l'expression du gène. Cette variation étant fréquente dans la population générale, elle ne suffit pas pour provoquer la maladie, mais constitue un facteur de prédisposition auquel s'ajoutent d'autres facteurs génétiques touchant un ou plusieurs gènes impliqués dans le développement du système nerveux intestinal.

Aujourd'hui, malgré ces avancées considérables et la découverte d'autres gènes impliqués, on ne sait établir de relation entre génotype et maladie que dans 50% des cas environ. Il est vraisemblable que les gènes susceptibles d'intervenir soient nombreux et variés. Plusieurs équipes, comme celle de Stanislas Lyonnet et Jeanne Amiel, à l'institut Imagine, à Paris, ou de Sylvie Dufour, à l'institut Mondor de recherche biomédicale, à Créteil, continuent de les caractériser.

On comprend en fait intuitivement que les causes de l'aganglionose du côlon sont multiples: pour coloniser l'ensemble du tube digestif, les cellules de la crête neurale doivent courir un marathon tout en se divisant. Ce périple est non seulement long, mais minuté: l'intestin s'allonge exponentiellement au cours du développement embryonnaire et atteint près de 3 mètres chez un nouveau-né. Les cellules migrantes ayant pris du retard courent le risque de ne pas franchir la ligne d'arrivée. Dans mon laboratoire, nous

avons par ailleurs montré que l'élasticité du tissu influe sur la migration: alors que les cellules de la crête neurale migrent initialement au travers d'un assemblage cellulaire très accommodant, celui-ci gagne en consistance d'heure en heure, déposant des fibres musculaires et de collagène qui structurent le tissu. Ces fibres et les muscles qui se différencient progressivement rendent la migration de plus en plus ardue. Des mutations des gènes codant le collagène ou des enzymes qui le découpent sont ainsi des candidats potentiels à certains cas non élucidés de la maladie et d'autres neurocristopathies.

Actuellement, l'identification des gènes impliqués dans la maladie de Hirschsprung permet de constater si une mutation associée est transmise au fœtus et de donner une probabilité d'apparition chez l'enfant. Néanmoins, on ne sait pas détecter le défaut de migration cellulaire durant la grossesse. De plus, à cause de l'expressivité variable des gènes impliqués, on ne sait pas non plus prévenir les formes les plus graves comme l'aganglionose totale, pour laquelle il n'existe aucune solution chirurgicale.

D'un point de vue thérapeutique, l'injection de cellules souches de la crête neurale pour rattraper les défauts d'innervation chez le nouveau-né est à l'étude. Des chercheurs ont ainsi récemment montré que, transplantées dans le côlon de souris *lethal spotted*, des cellules souches de la crête neurale humaine migraient et se différenciaient en neurones; toutes les souris transplantées ont survécu. Cependant, les difficultés sont encore nombreuses avant de passer à l'humain: quelle source de cellules souches? Comment les injecter et évaluer, au-delà du taux de survie, le rétablissement de la fonction digestive? Pour l'heure, la chirurgie reste la meilleure solution: des améliorations de la procédure de Swenson permettent de mieux préserver l'innervation du rectum et de la vessie et mènent à une guérison dans 95% des cas; les taux de complication postopératoire sont de l'ordre de 5 à 15%.

On dit souvent que la recherche du *xxi*^e siècle sera l'œuvre d'équipes spécialisées organisées dans des consortiums multinationaux. La vision romantique du savant solitaire laissant libre cours à ses observations et déductions a-t-elle encore une place? Une littérature scientifique partagée par tous est une clé qui a permis les avancées prodigieuses dans notre compréhension de la maladie de Hirschsprung. Mais ces fulgurances portent aussi, et même avant tout, la marque du coup d'œil singulier et obstiné d'individus: Harald Hirschsprung, qui posa le premier diagnostic de la maladie, Orvar Swenson, qui s'en remit à son bon sens plutôt qu'aux doctrines de l'époque, Nicole Le Douarin, qui déploya tout le potentiel d'une simple observation sur le noyau des cellules de caille... On le voit, le romantisme du savant, celui ne confinant pas à l'isolement, est plus que jamais d'actualité. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. R. Chevalier et al., **How tissue mechanical properties affect enteric neural crest cell migration**, *Scientific Reports*, vol. 6, article 20927, 2016.

T. N. E. Butler et P. A. Trainor, **The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease**, *Transl. Res.*, vol. 162, 1-15, 2013.

O. Swenson, **Hirschsprung's disease: A review**, *Pediatrics*, vol. 109(5), pp. 914-918, 2002.

M. D. Gershon, **The Second Brain**, HarperCollins, 1998.

L'ESSENTIEL

> On imagine à tort que les petites sociétés du passé étaient égalitaires. En réalité, de nombreux membres de ces sociétés étaient marginalisés. Pour la plupart, il s'agissait d'individus qui avaient été enlevés dans d'autres groupes.

> On a longtemps négligé le rôle social de ces captifs, alors

que de nombreux témoignages historiques et travaux de recherche attestent de son importance sociopolitique.

> Les captifs conféraient de la richesse et du pouvoir à leurs maîtres et, de ce fait, ont probablement joué un rôle crucial dans l'évolution des petites sociétés vers des sociétés étatiques.

L'AUTEURE



CATHERINE CAMERON archéologue à l'université du Colorado à Boulder, aux États-Unis

Ces esclaves qui ont façonné nos sociétés

Au sein des petites sociétés du passé, les captifs, c'est-à-dire les personnes enlevées à d'autres groupes, conféraient de la richesse et du pouvoir à leurs maîtres. Ils ont de ce fait contribué à l'émergence de sociétés de type étatique.

Les combattants de Daech (acronyme arabe de «L'État islamique»), qui ont fondu sur la Syrie et le nord de l'Iraq à l'été 2014, ont occupé les villages des Yézidis. Parce qu'ils considèrent les membres de cette minorité confessionnelle kurde comme des hérétiques, ils ont tué les hommes et capturé les filles et les femmes. Dès l'âge de 12 ans, les filles sont devenues des «épouses», en réalité des esclaves sexuelles que se passaient les hommes de Daech. Une horreur qui pouvait sembler nouvelle, mais qui est en fait banale: le cauchemar des femmes yézidies est celui qu'ont vécu des millions de femmes captives au cours des âges.

J'étudie depuis une dizaine d'années la prise de captifs dans les cultures du passé. Les captifs sont des personnes qui ont été arrachées à leur société et forcées à en intégrer une autre. Archéologue, j'en suis venue à étudier la prise de captifs parce que je m'intéresse particulièrement aux processus sociaux et démographiques dans les «sociétés de petite échelle», ce que les anthropologues

nomment des chefferies ou des tribus. Ces petites sociétés comprennent moins de 20 000 membres apparentés ou liés par le mariage; leurs dirigeants ne disposent que d'un pouvoir relativement limité. Que ce soit en Europe du Nord, au cap Horn ou dans le reste du monde, les captifs ont toujours été omniprésents dans ces sociétés. Tant les récits d'anciens voyageurs que les documents ethnohistoriques, les ethnographies, les récits de captifs et les résultats de fouilles en attestent. Mon analyse de l'ensemble de ces témoignages anciens constitue une tentative d'étude transculturelle du phénomène du rapt et de ses conséquences sociales.

Les mondes décrits dans ces documents contrastent fortement avec la vision idéalisée de petits groupes où chacun traite l'autre en égal. La plupart des sociétés de petite échelle comprenaient des individus n'ayant accès ni aux mêmes ressources ni aux mêmes avantages que les autres. Certaines de ces personnes désavantagées l'étaient parce qu'il s'agissait d'orphelins, d'inaptes ou de criminels, mais la plupart étaient des captifs. Ces >

