

inflammatoires et les bloquerait avant qu'ils ne causent des dommages importants. Dans un premier temps, la présence de molécules inflammatoires dans les tissus déclencherait l'émission de signaux nerveux qui remonteraient jusqu'au cerveau par le nerf vague. Ensuite, des commandes cérébrales retourneraient jusqu'aux tissus par ce même nerf pour arrêter la production des molécules inflammatoires. Ces dernières seraient en particulier des cytokines, dont le TNF est un représentant.

Une telle hypothèse avait des implications profondes pour la compréhension des mécanismes de défense de l'organisme contre les infections et les blessures. Ces mécanismes s'appuieraient sur un ensemble de circuits réflexes contrôlant l'immunité et assurant que les processus inflammatoires restent dans les limites bénéfiques à la santé.

L'immunité, une question de réflexes ?

L'idée m'a semblé si évidente que j'ai pensé que quelqu'un l'avait eue avant moi. En consultant la littérature scientifique, j'ai découvert que les principaux organes du système immunitaire (tels le thymus, la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et les poumons) sont tous innervés par des connexions en provenance du cerveau. Mais je n'ai trouvé aucune trace de recherches sur des circuits réflexes contrôlant l'immunité. En fait, l'antithèse était devenue un dogme médical. Des décennies durant, l'immunologie avait insisté sur la capacité du système immunitaire à protéger l'organisme indépendamment du système nerveux. Les études se focalisaient sur les divers types de globules blancs, mais pas sur les neurones.

J'ai nommé réflexe inflammatoire le circuit qui empêche la suractivité ou la sous-activité du système immunitaire. J'ai supposé qu'en cas de dysfonctionnement de ce circuit réflexe, les cytokines provoquaient les complications observées dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Encore fallait-il tester cette idée. Pour ce faire, nous avons sectionné le nerf vague en divers endroits chez des rats anesthésiés. Le nerf part du tronc cérébral (à peu près à la hauteur des oreilles chez l'homme), descend le long du cou, traverse le thorax puis se prolonge dans l'abdomen, atteignant la rate ; tout au

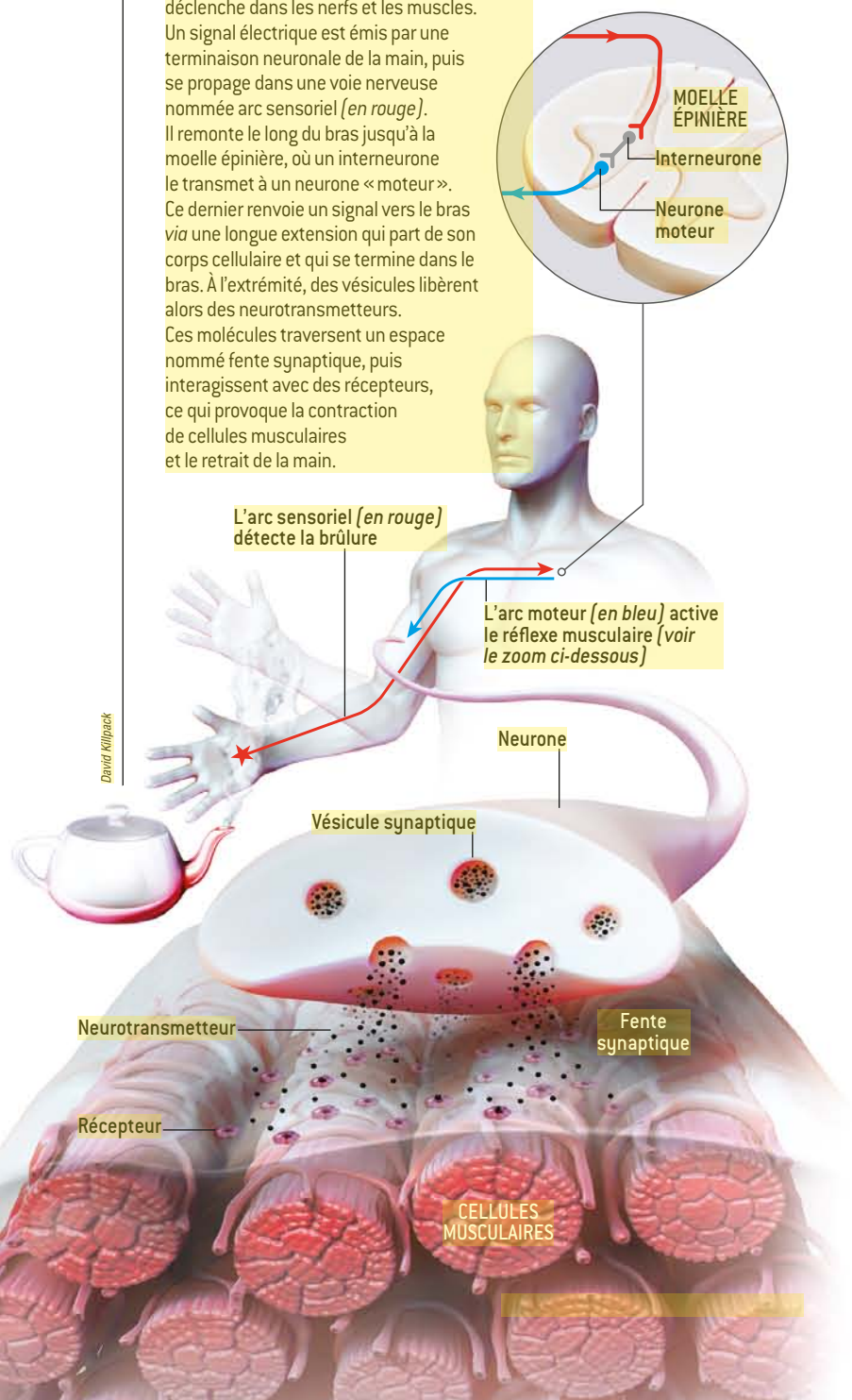
EXPLOITER LES RÉFLEXES POUR SOIGNER LE CORPS

Le système nerveux reçoit et traite des informations issues de l'ensemble de l'organisme, dont il assure le fonctionnement harmonieux. Il déclenche notamment les réflexes. Certains sont musculaires, tel celui qui fait retirer automatiquement la main quand on se la brûle, et d'autres régulent les réactions inflammatoires. On cherche à exploiter ces derniers pour de nouvelles thérapies, qui permettraient de soigner sans médicaments les processus inflammatoires pathologiques.

Des réflexes salvateurs

Si vous passez la main dans un jet de vapeur brûlante sorti d'une théière, vous aurez une réaction instantanée de retrait. C'est le résultat d'une série d'événements (un réflexe) qui se déclenche dans les nerfs et les muscles.

Un signal électrique est émis par une terminaison neuronale de la main, puis se propage dans une voie nerveuse nommée arc sensoriel (en rouge). Il remonte le long du bras jusqu'à la moelle épinière, où un interneurone le transmet à un neurone « moteur ». Ce dernier renvoie un signal vers le bras via une longue extension qui part de son corps cellulaire et qui se termine dans le bras. À l'extrémité, des vésicules libèrent alors des neurotransmetteurs. Ces molécules traversent un espace nommé fente synaptique, puis interagissent avec des récepteurs, ce qui provoque la contraction de cellules musculaires et le retrait de la main.

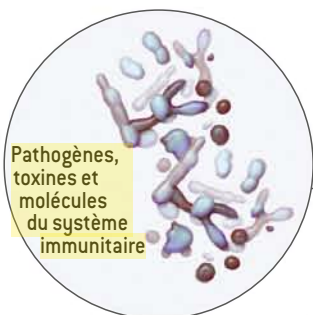


Une voie pour réguler les inflammations

Les réflexes ne sont pas que musculaires : ils régulent aussi l'activité de différents organes et les réactions inflammatoires déclenchées par le système immunitaire. Le nerf vague, qui échange des signaux avec de nombreux organes, est une courroie de transmission majeure dans ces processus. Des recherches récentes ont montré qu'en le stimulant au niveau du cou grâce à un dispositif médical, on peut stopper la production d'une molécule inflammatoire impliquée dans la polyarthrite rhumatoïde (une forme d'arthrite) et d'autres pathologies.

1 Arc sensoriel

Des agents pathogènes, des toxines ou même nos propres molécules immunitaires déclenchent l'envoi de signaux alertant le cerveau sur une réaction inflammatoire excessive. Ces signaux remontent le nerf vague jusqu'au tronc cérébral (en rouge).

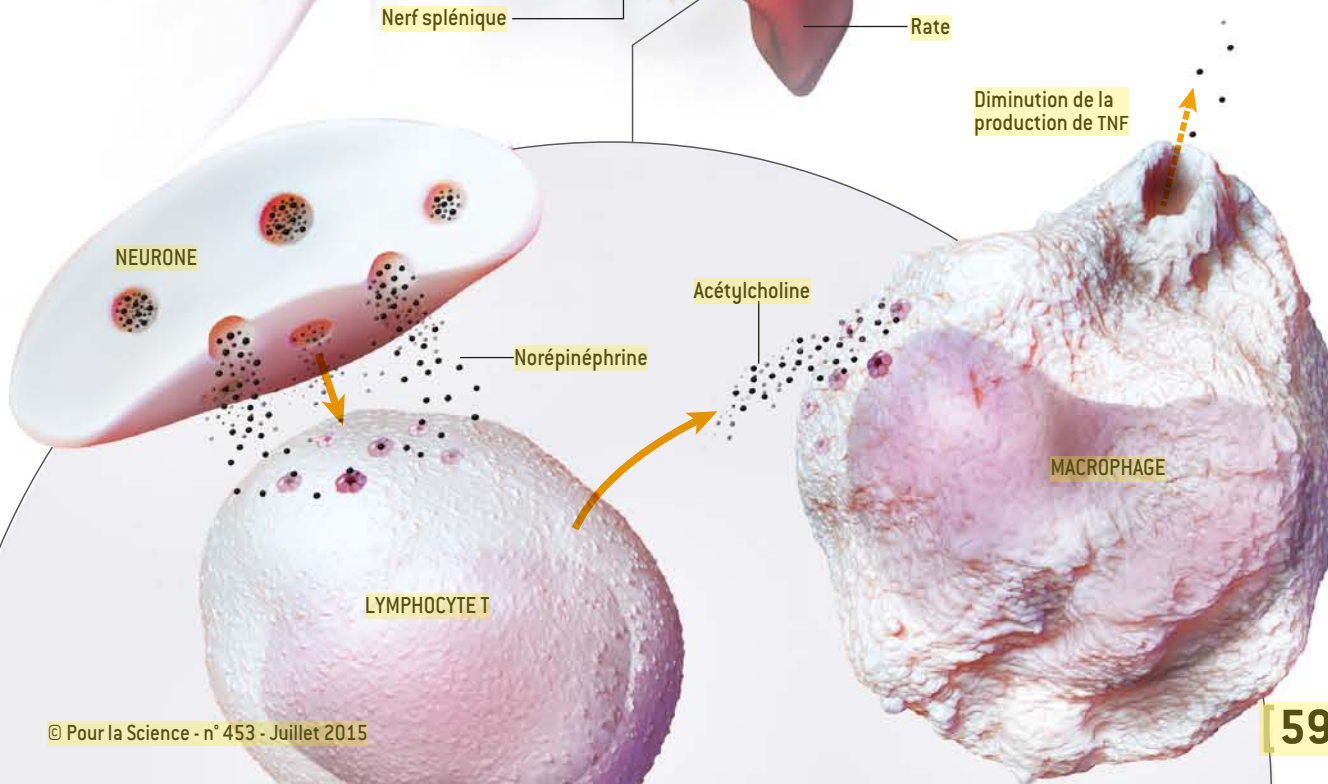


2 Arc moteur

Après avoir reçu le message sensoriel relayé par un interneurone, le neurone « moteur » transmet des commandes aux organes touchés, le long d'une autre voie du nerf vague (en bleu). Ces commandes arrivent par exemple à la rate via le ganglion cœliaque, d'où partent des fibres du nerf splénique. Elles peuvent être renforcées par un stimulateur électrique implanté.

3 Atténuation de l'inflammation

Dans la rate, des neurones libèrent le neurotransmetteur norépinephrine, qui incite les lymphocytes T voisins à sécréter un autre neurotransmetteur, l'acétylcholine. Cette dernière interagit avec les macrophages, diminuant leur production de TNF, une molécule inflammatoire. Stimuler cette voie est une piste de traitement de maladies liées à une surproduction de TNF.



BIBLIOGRAPHIE

D. Clarençon et al., Long term effects of low frequency (10 Hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease : a case report, *Brain Stimulation*, vol. 7, pp. 914-916, 2014.

B. Bonaz et al., Vagus nerve stimulation : From epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway, *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 25, pp. 208-221, 2013.

U. Andersson et K. J. Tracey, Reflex principles of immunological homeostasis, *Annual Review of Immunology*, vol. 30, pp. 313-335, 2012.

K. J. Tracey, The inflammatory reflex, *Nature*, vol. 420, pp. 853-859, 2002.

long de son parcours, il se connecte à la plupart des organes. Nous avons injecté du CNI-1493 dans le cerveau des rats au nerf sectionné, puis mesuré la concentration de TNF à divers endroits. Nos résultats ont confirmé qu'un nerf vague intact est indispensable pour que le CNI-1493 injecté dans le cerveau stoppe la production de TNF dans les organes.

L'inflammation stoppée avec une électrode

Pour prouver que le nerf vague transmet des signaux inhibiteurs du TNF, j'ai utilisé une électrode manuelle de neurostimulation. Le dispositif ressemble un peu à une lampe de poche, mais à son extrémité, il présente un petit fil électrique au lieu d'une ampoule. Placé sur un nerf, le fil délivre une charge électrique qui déclenche l'émission de potentiels d'action (des influx nerveux); ceux-ci se propagent ensuite le long des fibres.

Lorsque j'ai appliqué l'extrémité du stimulateur nerveux sur le nerf vague de rats anesthésiés, la production de TNF a cessé dans les organes. C'était la preuve qu'elle est bien régulée par des impulsions électriques provenant de ce nerf. Nous avons alors envisagé de traiter les états inflammatoires à l'aide d'un dispositif bio-électronique, dont j'ai dessiné un schéma au dos d'une serviette en papier dès le déjeuner. Mon croquis représentait un stimulateur relié à une électrode, placée

sur le nerf vague d'un patient atteint d'une maladie inflammatoire.

J'ai perdu la serviette, mais cela n'a pas empêché plusieurs collègues de mon laboratoire et d'autres institutions de poursuivre les recherches sur le réflexe inflammatoire pendant plus d'une décennie. Nombre des études ont ciblé la rate, qui est l'un des principaux sites de production de TNF. Le fonctionnement de ce réflexe est maintenant clarifié (voir l'encadré page 58). Le nerf vague envoie des signaux du cerveau vers la rate, le foie, le système gastro-intestinal, le cœur et d'autres organes. Ces signaux déclenchent la libération d'acétylcholine, un neurotransmetteur, par des cellules immunitaires appelées lymphocytes T. L'acétylcholine se fixe sur des récepteurs à la surface d'autres cellules immunitaires, les macrophages, qui, en temps normal, produisent des molécules inflammatoires telles que le TNF et l'IL-1. Cet amarrage provoque l'arrêt de la production en inhibant deux voies moléculaires, qui gouvernent respectivement l'activité des gènes codant le TNF et la libération d'IL-1 et d'autres molécules inflammatoires.

Ainsi, une réponse immunitaire peut être contrôlée par le système nerveux. Lorsqu'une infection ou une blessure crée un déséquilibre biochimique, le cerveau en est informé et des neurones renvoient des signaux aux tissus touchés. Ces signaux régulent la libération de TNF, d'IL-1 et d'autres molécules inflammatoires dans les tissus et la circulation sanguine.

De nouvelles techniques d'observation et de contrôle de ces phénomènes physiologiques se développent rapidement. Aujourd'hui, on mesure les quantités de cytokines pour surveiller l'évolution de l'inflammation. À l'avenir, on déchiffrera les signaux électriques véhiculés par les nerfs pour diagnostiquer et contrôler les pathologies inflammatoires. Comme on l'a vu, la carte des circuits neuronaux qui régulent les réponses immunitaires est accessible en sectionnant et en stimulant des nerfs, ainsi qu'en cherchant les voies par lesquelles les gènes sont activés et les molécules immunitaires produites. Les résultats obtenus jusqu'ici suggèrent que ces approches seront efficaces contre diverses pathologies, telles que la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la sclérose en plaques et peut-être même le diabète et le cancer.

LES RÉFLEXES, DU VER À L'HOMME

Les réflexes sont partout et ils sont apparus très tôt dans l'évolution. Les animaux primitifs, dépourvus de cerveau ou de conscience, dépendent d'eux pour trouver leur nourriture et leurs partenaires, éviter les prédateurs et se défendre contre les infections et les blessures. Par exemple, *Caenorhabditis elegans*, un petit ver, se nourrit de bactéries présentes dans le sol, mais certaines sont pathogènes pour lui. Quelques neurones parmi les 302 qu'il possède sont capables de les détecter. Ils activent un circuit réflexe qui contrôle la réponse immunitaire, l'empêchant de devenir toxique pour le ver lui-même.

MÊME LES NÉMATODES

Caenorhabditis elegans, de petits vers longs d'environ un millimètre, ont des réflexes qui contrôlent leur réponse immunitaire.



© Heil Pavesshutterstock.com

Premiers succès contre les maladies inflammatoires de l'intestin

La stimulation du nerf vague ne sert pas qu'à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde. Elle en est au stade des essais cliniques pour d'autres maladies inflammatoires qui endommagent l'intestin. On en compte deux principales, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Ces maladies touchent plus de 200 000 personnes en France, souvent des sujets jeunes. Elles causent des lésions du tube digestif, aux conséquences désagréables : douleurs abdominales, diarrhée, sang dans les selles, amaigrissement, lésions anales (pour la maladie de Crohn)...

Comment bloquer l'inflammation ? Aujourd'hui, on utilise des médicaments qui se lient à

la molécule inflammatoire TNF, l'un de ses principaux vecteurs, et la neutralisent. Le traitement est efficace, mais il a des effets secondaires lourds, ouvrant notamment la voie aux infections. On cherche alors à empêcher la libération de TNF en stimulant électriquement le nerf vague.

Ce nerf, le plus long de l'organisme, assure notamment une liaison bidirectionnelle

entre le cerveau et le tube digestif. Quelque 80 % de ses fibres font remonter les informations vers l'encéphale et 20 % les transmettent dans l'autre sens, stimulant par exemple la sécrétion d'acide dans l'estomac.

En 2000, l'équipe de Kevin Tracey, l'auteur de l'article, a montré que le nerf vague transmet des commandes cérébrales qui inhibent la libération de TNF dans l'intestin. C'est ce qui nous a donné l'idée de les stimuler pour traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et notamment la maladie de Crohn. Par cette méthode,

nous avons réussi à soigner un modèle de cette maladie chez le rat. Depuis 2012, nous testons la neurostimulation vagale pour soigner cette maladie chez l'homme, avec un dispositif envoyant dix impulsions électriques par seconde. Nous avons implanté le dispositif sur huit patients et, quelques mois plus tard, les symptômes se sont améliorés chez bon nombre d'entre eux. Chez certains, la muqueuse intestinale a même cicatrisé.

- Bruno Bonaz

Directeur de l'équipe Stress et interactions neuro-digestives au Grenoble Institut des Neurosciences (GIN, Inserm U836)

En 2011, à Mostar, en Bosnie-Herzégovine, j'ai rencontré celui qui deviendrait le premier patient traité par un stimulateur du nerf vague (une version plus perfectionnée de mon petit dispositif manuel), treize ans après l'esquisse dessinée sur une serviette. Atteint de polyarthrite rhumatoïde, il m'a confié que ses mains, ses pieds et ses genoux lui faisaient si mal qu'il passait des journées entières allongé sur le canapé, incapable de travailler, de jouer avec ses enfants et d'apprécier la vie. Les traitements médicamenteux étaient soit inefficaces, soit trop chers pour lui. Il a accepté de participer à un essai clinique mené par Paul-Peter Tak, un rhumatologue de l'Université d'Amsterdam et de l'entreprise GlaxoSmithKline. Des neurochirurgiens ont implanté un stimulateur du nerf vague juste en dessous de sa clavicule et l'homme est rentré chez lui.

De la quasi-paralysie au tennis

En quelques jours, il s'est senti mieux. Après quelques semaines, ses douleurs avaient presque disparu. Il s'est mis au ping-pong, puis au tennis. Après qu'il se fut blessé au genou, les cliniciens lui ont déconseillé les efforts violents, mais cela mesure la distance parcourue : cette personne pouvait à peine bouger quelques semaines plus tôt ! Aujourd'hui, près de quatre ans

après l'intervention, il reste guéri, libéré de toute menace liée aux effets secondaires des médicaments (les stéroïdes, testés par le patient, peuvent par exemple diminuer la résistance aux infections ou favoriser le diabète et l'hypertension).

Son cas a été présenté en novembre 2012 au Congrès international de rhumatologie de l'ACR (*American College of Rheumatology*) par Paul-Peter Tak et sa collègue de l'Université d'Amsterdam Frieda Koopman, ainsi que par Ralph Zitnik, de SetPoint Medical, une société que j'ai cofondée pour développer la régulation du réflexe inflammatoire par la stimulation nerveuse. Parmi les huit personnes traitées pour une polyarthrite rhumatoïde invalidante de longue durée, mon patient et cinq autres ont vu leur état s'améliorer notablement après l'implantation d'un stimulateur du nerf vague.

D'autres études sont en cours pour évaluer l'efficacité de cette technique contre les maladies inflammatoires de l'intestin (voir l'encadré ci-dessus). Plus généralement, la médecine bio-électronique commence à prendre son envol. Mi-janvier 2015, l'Agence américaine des aliments et des médicaments (la FDA) a approuvé un dispositif qui stimule le nerf vague pour déclencher la satiété chez des patients obèses. Le premier sommet de médecine bio-électronique s'est tenu en 2013 et une feuille de route des recherches à mener dans ce domaine est en cours d'élaboration. L'entreprise

GlaxoSmithKline a engagé 50 millions de dollars dans ces recherches et a lancé un prix de l'innovation d'un million de dollars. En outre, les Instituts de la santé américains (NIH) ont récemment créé un programme doté de 248 millions de dollars, SPARC (Stimulation de l'activité périphérique pour soulager l'état de santé), afin d'améliorer les techniques bio-électroniques.

Ces techniques remplaceront-elles les médicaments ? Je pense qu'elles se substitueront à certains d'entre eux et en compléteront d'autres : les antibiotiques et les autres médicaments anti-infectieux, notamment, ne devraient pas disparaître. Je m'attends en tout cas à ce que les sociétés pharmaceutiques augmentent leurs investissements dans ce domaine.

Nous sommes arrivés à un moment clef de l'histoire de la médecine. Nos outils sont devenus assez fins pour détecter les circuits réflexes qui contrôlent le système immunitaire et que l'on pourrait exploiter pour des traitements. Au début du XX^e siècle, Sherrington postulait que l'espèce humaine s'était imposée au sein du règne animal grâce à sa capacité à maîtriser ses réflexes primitifs, *via* des régions cérébrales apparues tardivement dans l'évolution. Il ignorait alors que nous pousserions encore plus loin le contrôle des réflexes, en développant des techniques qui les utilisent pour réguler la réponse immunitaire. Ce temps-là est venu. ■