

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. ■