

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. ■

Les fossiles de la Voie lactée

Kathryn Johnston

Pour comprendre comment la Voie lactée s'est formée, les astronomes traquent les vestiges de petites galaxies déchirées et avalées par notre galaxie il y a fort longtemps.

LA VOIE LACTÉE, un ensemble de centaines de milliards d'étoiles, aurait absorbé de nombreuses galaxies naines au cours du temps.



■ L'AUTEURE



Kathryn JOHNSTON est professeure et dirige le département d'astronomie de l'Université Columbia, à New York (États-Unis).

L'ESSENTIEL

- La force gravitationnelle de la Voie lactée déchire lentement les galaxies naines en orbite autour d'elle.
- Ces galaxies naines forment de longues queues d'étoiles : les courants stellaires.
- Les astronomes utilisent ces « fossiles » de galaxies pour étudier le passé de la Voie lactée.
- L'analyse de ces courants étaye la théorie selon laquelle la Voie lactée a grossi peu à peu en avalant des galaxies plus petites.

Page précédente : Baktik Tairreshi/National Geographic

Les images des galaxies spirales, telle la Voie lactée, sont trompeuses. Elles donnent l'impression d'une structure régulière et tranquille à l'histoire peu mouvementée. En réalité, ces galaxies ont un appétit d'ogre. Elles ont grandi en phagocytant de petites galaxies voisines. Des astronomes ont récemment confirmé qu'au fil du temps, la Voie lactée a attiré et englobé de nombreuses autres galaxies plus petites dont elle s'est approprié les étoiles.

Nous connaissons au moins une trentaine de galaxies dites « naines » en orbite autour de la Voie lactée. Elles sont cent à un million de fois plus petites que la Voie lactée. Certaines n'ont été découvertes qu'au début de l'année 2015 et il en reste probablement des dizaines à découvrir. Les galaxies satellites actuelles ne représenteraient qu'une petite fraction de celles qui ont existé, les autres ayant été capturées et avalées par la Galaxie depuis bien longtemps. Cette ingestion a débuté quand la Voie lactée était plus jeune et plus petite. Elle se poursuit encore aujourd'hui : les galaxies satellites observables finiront par être avalées elles aussi.

Longtemps après la disparition des victimes de l'appétit gravitationnel de la Voie lactée, on en perçoit des traces sous la forme de traînées d'étoiles s'étirant sur le ciel, nommées courants stellaires. Depuis une quinzaine d'années, les chercheurs d'un domaine relativement nouveau, l'archéologie galactique, ont mis en évidence un grand nombre de tels courants, parfois à peine visibles. En étudiant ces « fossiles », témoins du passé de la Galaxie, les astronomes reconstituent les détails de l'histoire de la Voie lactée et recueillent des indices sur la manière dont les galaxies spirales se forment et évoluent.

Les astronomes-archéologues ont déjà confirmé l'un des processus de croissance de la Voie lactée et des galaxies jeunes en général. La découverte de multiples courants d'étoiles issus de satellites disparus depuis longtemps étaye la théorie largement admise selon laquelle notre galaxie était initialement petite et a grandi en ingérant de la masse par grosses bouchées : on parle de formation hiérarchique des structures. Bien que nombre de détails de ce scénario restent à clarifier, il révèle peu à peu la biographie de la Voie lactée.

La théorie de formation hiérarchique des galaxies stipule que le principal moteur

de la croissance des grandes galaxies ressemblant à la Voie lactée n'est pas la matière baryonique (les étoiles, le gaz et la poussière que nous pouvons observer, et qui sont constitués des mêmes particules que vous et moi). Au lieu de cela, la force motrice est liée aux vastes « halos » de matière noire invisible, des sortes de nuages sphériques. Grâce à des observations indirectes, les astrophysiciens estiment que les halos de matière noire sont beaucoup plus massifs et étendus que les galaxies de matière visible normale qu'ils peuvent renfermer. On pense qu'il se forme initialement de petits halos de matière noire qui s'agglomèrent progressivement en halos plus gros. Les galaxies qu'ils contiennent se rapprochent alors les unes des autres et les grosses galaxies avalent les petites.

La nature de la matière noire reste à découvrir (nous ne la percevons qu'à travers son attraction gravitationnelle sur tout le reste). Néanmoins, la plupart des astronomes pensent que cette représentation est juste pour les galaxies spirales. De nombreuses observations sur les amas de galaxies et leur dynamique ne s'expliquent qu'avec la présence de matière noire.

Construire une galaxie avec la matière noire

Cependant, si la matière noire crée les conditions d'agglomération des galaxies, les détails de leur formation sont dictés par les forces en jeu dans la matière baryonique. En effet, le halo de matière noire attire vers son centre la matière baryonique sous forme de gaz, par l'intermédiaire de la force gravitationnelle. Le gaz devient de plus en plus dense et s'effondre dans certaines régions au point de former des étoiles. Quand ces étoiles arrivent en fin de vie, elles expulsent de la matière en restituant leurs atomes au gaz de la galaxie (et éventuellement au-delà) et déclenchent souvent la formation d'une nouvelle génération d'étoiles à partir de la poussière et du gaz restants. C'est vraisemblablement de cette façon que se forme et se renouvelle la population stellaire du cœur de la Voie lactée (le « bulbe ») et de ses bras spiraux (le « disque »).

La Voie lactée comporte aussi une immense sphère d'étoiles plus diffuses entourant le bulbe et le disque, nommé halo galactique (à ne pas confondre avec le halo