

# ABONNEZ-VOUS À **POUR LA SCIENCE** EN TOUTE LIBERTÉ



FORMULE  
**INTÉGRALE**  
-42%



8,20€\*

FORMULE  
**PASSION**  
-28%



6,50€\*

FORMULE  
**DÉCOUVERTE**  
-25%



4,90€\*

## BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

☐ OUI, JE M'ABONNE À **POUR LA SCIENCE** EN PRÉLÈVEMENT AUTOMATIQUE, JE CHOISIS MA FORMULE ET JE COMPLÈTE L'AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT CI-DESSOUS.

☐ FORMULE **INTÉGRALE**  
12 n° de Pour la Science + 4 Hors-Séries  
+ Accès illimité aux archives en ligne depuis 1996

8,20€  
Par mois  
-42%  
IPV8E20

☐ FORMULE **PASSION**  
12 n° de Pour la Science  
+ 4 Hors-Séries

6,50€  
Par mois  
-28%  
PPV6E50

☐ FORMULE **DÉCOUVERTE**  
12 n° de Pour la Science

4,90€  
Par mois  
-25%  
DPV4E90

### MES COORDONNÉES

Nom : \_\_\_\_\_  
Prénom : \_\_\_\_\_  
Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Tél. Pour le suivi client (facultatif) : \_\_\_\_\_

E-mail obligatoire : \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

J'accepte de recevoir les informations de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON  
et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

### MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA

PAG18484STDP

En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de 8 semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

#### TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) \_\_\_\_\_

IBAN \_\_\_\_\_

(Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

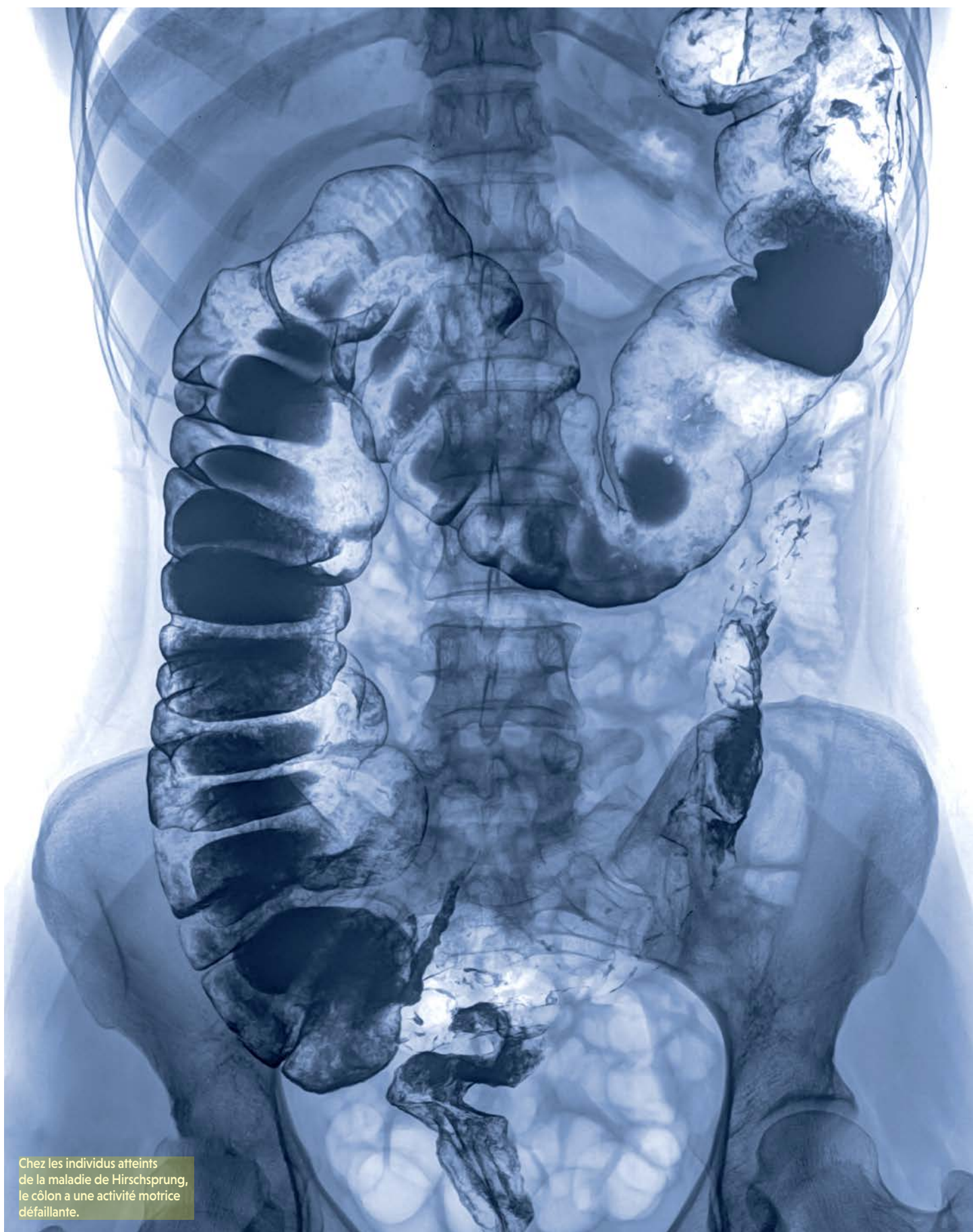
Date et signature

Organisme Créancier : Pour la Science  
170 bis, bd. du Montparnasse - 75014 Paris  
N° ICS FR92ZZ426900  
N° de référence unique de mandat (RUM)

Merci de joindre impérativement un RIB

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

\* Par mois et par rapport au prix de vente en kiosque, l'accès numérique aux archives. Délai de livraison : dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 30/06/2018 en France métropolitaine. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site [www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr). Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à Pour la Science. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre. Photos non contractuelles.



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.

**B**erlin 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

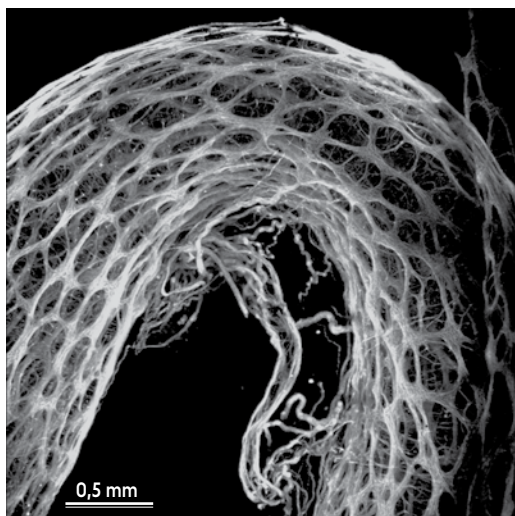
La maladie de Hirschsprung touche principalement les garçons, avec quatre garçons concernés pour une fille. La cause de cette différenciation reste inconnue. En particulier, à l'heure actuelle, aucun gène impliqué dans la maladie n'a été détecté sur le chromosome X.

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

**L**orsque 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