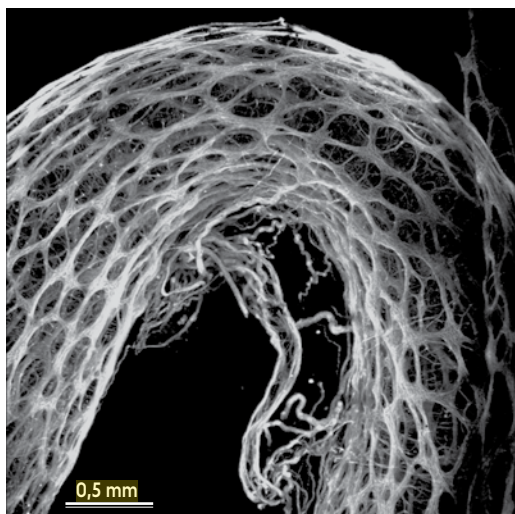


Swenson alla plus loin. Il analysa les morceaux de côlon distal ôtés à la suite de l'opération et nota l'absence systématique de neurones entériques. Les neurones entériques constituent le système nerveux intrinsèque de l'intestin : on en dénombre 100 millions chez l'adulte, lesquels s'organisent en 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.

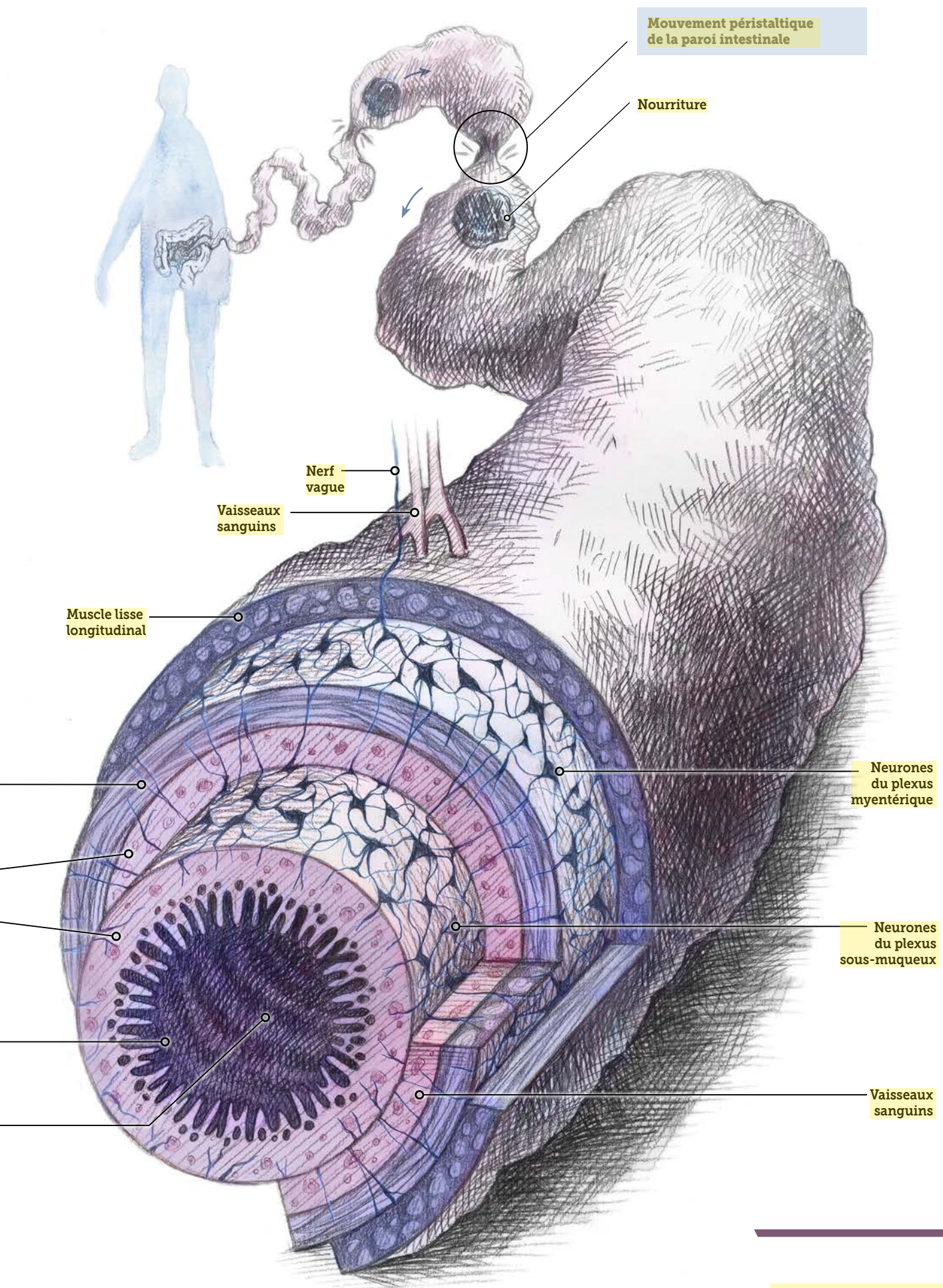
Notre système nerveux entérique compte 100 millions de neurones, mais a peu de connexions avec le cerveau : seuls 2 000 neurones assurent cette fonction (dont le nerf vague). Il fonctionne de façon autonome : disséquez l'intestin et déconnectez son système nerveux du reste de l'organisme, l'organe continuera 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 migrait 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.

