

chez l'adulte, les gènes de l'embryogenèse entraînent des cancers.

Quel est le rôle du récepteur RET dans la formation du système nerveux entérique? La réponse ne se fit pas attendre. Peu auparavant, on avait isolé une molécule, nommée GDNF, concentrée dans les reins et l'intestin d'embryons de grenouille. Des chercheurs firent le lien avec les déformations rénales et intestinales observées chez des souris dépourvues de RET. Suivant cette piste, ils montrèrent que GDNF était son ligand. À l'instar du couple *edn3-EDNRB*, le récepteur RET était exprimé à la surface des cellules de la crête neurale tandis que son ligand GDNF était concentré dans le tissu, devant le front de migration. Comme des fourmis tâtant de leurs antennes les traces de phéromones les menant à une source de nourriture, les cellules de la crête neurale suivaient la route du GDNF. Sans GDNF ou son récepteur RET, elles perdaient leur sens de l'orientation et ne migraient plus dans l'intestin.

UN MARATHON PÉRILLEUX

Ainsi, on connaît deux causes génétiques majeures de la maladie de Hirschsprung: des mutations touchant les couples *edn3-EDNRB* et *GDNF-RET*. On estime que la majorité des cas sont liés à un dysfonctionnement de la protéine RET. Cependant, des mutations du gène *RET* ne sont identifiées que dans environ 20 à 25% des cas. La majorité des patients produisent moins de protéine RET, conséquence d'une variation de régulation de l'expression du gène. Cette variation étant fréquente dans la population générale, elle ne suffit pas pour provoquer la maladie, mais constitue un facteur de prédisposition auquel s'ajoutent d'autres facteurs génétiques touchant un ou plusieurs gènes impliqués dans le développement du système nerveux intestinal.

Aujourd'hui, malgré ces avancées considérables et la découverte d'autres gènes impliqués, on ne sait établir de relation entre génotype et maladie que dans 50% des cas environ. Il est vraisemblable que les gènes susceptibles d'intervenir soient nombreux et variés. Plusieurs équipes, comme celle de Stanislas Lyonnet et Jeanne Amiel, à l'institut Imagine, à Paris, ou de Sylvie Dufour, à l'institut Mondor de recherche biomédicale, à Créteil, continuent de les caractériser.

On comprend en fait intuitivement que les causes de l'aganglionose du côlon sont multiples: pour coloniser l'ensemble du tube digestif, les cellules de la crête neurale doivent courir un marathon tout en se divisant. Ce périple est non seulement long, mais minuté: l'intestin s'allonge exponentiellement au cours du développement embryonnaire et atteint près de 3 mètres chez un nouveau-né. Les cellules migrantes ayant pris du retard courent le risque de ne pas franchir la ligne d'arrivée. Dans mon laboratoire, nous

avons par ailleurs montré que l'élasticité du tissu influe sur la migration: alors que les cellules de la crête neurale migrent initialement au travers d'un assemblage cellulaire très accommodant, celui-ci gagne en consistance d'heure en heure, déposant des fibres musculaires et de collagène qui structurent le tissu. Ces fibres et les muscles qui se différencient progressivement rendent la migration de plus en plus ardue. Des mutations des gènes codant le collagène ou des enzymes qui le découpent sont ainsi des candidats potentiels à certains cas non élucidés de la maladie et d'autres neurocristopathies.

Actuellement, l'identification des gènes impliqués dans la maladie de Hirschsprung permet de constater si une mutation associée est transmise au fœtus et de donner une probabilité d'apparition chez l'enfant. Néanmoins, on ne sait pas détecter le défaut de migration cellulaire durant la grossesse. De plus, à cause de l'expressivité variable des gènes impliqués, on ne sait pas non plus prévenir les formes les plus graves comme l'aganglionose totale, pour laquelle il n'existe aucune solution chirurgicale.

D'un point de vue thérapeutique, l'injection de cellules souches de la crête neurale pour rattraper les défauts d'innervation chez le nouveau-né est à l'étude. Des chercheurs ont ainsi récemment montré que, transplantées dans le côlon de souris *lethal spotted*, des cellules souches de la crête neurale humaine migraient et se différenciaient en neurones; toutes les souris transplantées ont survécu. Cependant, les difficultés sont encore nombreuses avant de passer à l'humain: quelle source de cellules souches? Comment les injecter et évaluer, au-delà du taux de survie, le rétablissement de la fonction digestive? Pour l'heure, la chirurgie reste la meilleure solution: des améliorations de la procédure de Swenson permettent de mieux préserver l'innervation du rectum et de la vessie et mènent à une guérison dans 95% des cas; les taux de complication postopératoire sont de l'ordre de 5 à 15%.

On dit souvent que la recherche du *xxi*^e siècle sera l'œuvre d'équipes spécialisées organisées dans des consortiums multinationaux. La vision romantique du savant solitaire laissant libre cours à ses observations et déductions a-t-elle encore une place? Une littérature scientifique partagée par tous est une clé qui a permis les avancées prodigieuses dans notre compréhension de la maladie de Hirschsprung. Mais ces fulgurances portent aussi, et même avant tout, la marque du coup d'œil singulier et obstiné d'individus: Harald Hirschsprung, qui posa le premier diagnostic de la maladie, Orvar Swenson, qui s'en remit à son bon sens plutôt qu'aux doctrines de l'époque, Nicole Le Douarin, qui déploya tout le potentiel d'une simple observation sur le noyau des cellules de caille... On le voit, le romantisme du savant, celui ne confinant pas à l'isolement, est plus que jamais d'actualité. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. R. Chevalier et al., **How tissue mechanical properties affect enteric neural crest cell migration**, *Scientific Reports*, vol. 6, article 20927, 2016.

T. N. E. Butler et P. A. Trainor, **The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease**, *Transl. Res.*, vol. 162, 1-15, 2013.

O. Swenson, **Hirschsprung's disease : A review**, *Pediatrics*, vol. 109(5), pp. 914-918, 2002.

M. D. Gershon, **The Second Brain**, HarperCollins, 1998.

L'ESSENTIEL

> On imagine à tort que les petites sociétés du passé étaient égalitaires. En réalité, de nombreux membres de ces sociétés étaient marginalisés. Pour la plupart, il s'agissait d'individus qui avaient été enlevés dans d'autres groupes.

> On a longtemps négligé le rôle social de ces captifs, alors

que de nombreux témoignages historiques et travaux de recherche attestent de son importance sociopolitique.

> Les captifs conféraient de la richesse et du pouvoir à leurs maîtres et, de ce fait, ont probablement joué un rôle crucial dans l'évolution des petites sociétés vers des sociétés étatiques.

L'AUTEURE



CATHERINE CAMERON archéologue à l'université du Colorado à Boulder, aux États-Unis

Ces esclaves qui ont façonné nos sociétés

Au sein des petites sociétés du passé, les captifs, c'est-à-dire les personnes enlevées à d'autres groupes, conféraient de la richesse et du pouvoir à leurs maîtres. Ils ont de ce fait contribué à l'émergence de sociétés de type étatique.

Les combattants de Daech (acronyme arabe de «L'État islamique»), qui ont fondu sur la Syrie et le nord de l'Iraq à l'été 2014, ont occupé les villages des Yézidis. Parce qu'ils considèrent les membres de cette minorité confessionnelle kurde comme des hérétiques, ils ont tué les hommes et capturé les filles et les femmes. Dès l'âge de 12 ans, les filles sont devenues des «épouses», en réalité des esclaves sexuelles que se passaient les hommes de Daech. Une horreur qui pouvait sembler nouvelle, mais qui est en fait banale: le cauchemar des femmes yézidies est celui qu'ont vécu des millions de femmes captives au cours des âges.

J'étudie depuis une dizaine d'années la prise de captifs dans les cultures du passé. Les captifs sont des personnes qui ont été arrachées à leur société et forcées à en intégrer une autre. Archéologue, j'en suis venue à étudier la prise de captifs parce que je m'intéresse particulièrement aux processus sociaux et démographiques dans les «sociétés de petite échelle», ce que les anthropologues

nomment des chefferies ou des tribus. Ces petites sociétés comprennent moins de 20 000 membres apparentés ou liés par le mariage; leurs dirigeants ne disposent que d'un pouvoir relativement limité. Que ce soit en Europe du Nord, au cap Horn ou dans le reste du monde, les captifs ont toujours été omniprésents dans ces sociétés. Tant les récits d'anciens voyageurs que les documents ethnohistoriques, les ethnographies, les récits de captifs et les résultats de fouilles en attestent. Mon analyse de l'ensemble de ces témoignages anciens constitue une tentative d'étude transculturelle du phénomène du rapt et de ses conséquences sociales.

Les mondes décrits dans ces documents contrastent fortement avec la vision idéalisée de petits groupes où chacun traite l'autre en égal. La plupart des sociétés de petite échelle comprenaient des individus n'ayant accès ni aux mêmes ressources ni aux mêmes avantages que les autres. Certaines de ces personnes désavantagées l'étaient parce qu'il s'agissait d'orphelins, d'inaptes ou de criminels, mais la plupart étaient des captifs. Ces >



▼ derniers pouvaient constituer jusqu'à 25 % de la population. Sans parents au sein du groupe qui les avait intégrés de force, ils étaient automatiquement marginalisés. Du reste, souvent, les natifs du groupe ne les considéraient même pas comme humains.

Les captifs constituaient la couche sociale la plus basse, mais ils influençaient néanmoins les sociétés qu'ils intégraient. Ils introduisaient de nouvelles idées et de nouvelles croyances provenant de leur groupe d'origine, ce qui favorisait la diffusion de techniques et d'idéologies. Ils jouaient aussi un rôle clé dans l'évolution des statuts sociaux, des inégalités et de la richesse au sein des groupes ravisseurs. Ces facteurs ont sans doute posé les bases de l'émergence de structures sociales beaucoup plus complexes, les sociétés étatiques : des structures qui rassemblent plus de 20 000 membres, sur lesquels un individu (ou quelques-uns) détient un pouvoir et une autorité considérables, et où l'appartenance au groupe ne repose pas sur la parenté, mais sur la classe sociale ou sur la résidence dans le territoire. En dépit des immenses souffrances qu'ils ont endurées, les captifs ont changé le monde en contribuant à faire naître ces sociétés.



ENLEVÉS LORS D'UNE GUERRE OU D'UN RAID

D'ordinaire, on devenait captif à la suite d'une guerre ou d'un rapt. Au cours de son premier voyage vers les Amériques en 1492, Christophe Colomb entendit parler des raids des féroces Kalinagos, un peuple des petites Antilles. Selon des documents datant des ^{xv}^e et ^{xvi}^e siècles, les Kalinagos étaient capables de parcourir des centaines de milles marins dans leurs canots de guerre pour attaquer d'autres îles de l'archipel et s'emparer d'habitants et de leurs biens. De retour chez eux, ces pirates tuaient rituellement les hommes adultes capturés. Les jeunes garçons étaient émasculés et servaient d'esclaves jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge adulte, moment où ils étaient sacrifiés. Quant aux jeunes femmes, elles entraient dans la société kalinago en tant que concubines de leurs ravisseurs ou servantes des épouses.

De même, les chasseurs-cueilleurs de la côte nord-ouest de l'Amérique du Nord transformaient leurs prisonniers en esclaves ou les échangeaient contre des biens. Des récits du ^{xix}^e siècle décrivent des flottes de canots pleins de guerriers en route pour attaquer des groupes voisins ou pour mener des raids à distance. Ils enlevaient surtout des femmes et des enfants, mais aussi les hommes qui n'avaient pas été tués lors des combats.

Un autre cas est celui des Vikings, qui ont écumé l'Atlantique Nord et la Méditerranée

entre le ^{viii}^e et le ^{xi}^e siècles. Ils faisaient de nombreux prisonniers, qu'ils asservissaient ou vendaient. De même, les chefferies du littoral philippin des ^{xii}^e au ^{xvi}^e siècles envoyaient des flottes capturer des esclaves dans toute la région, en attaquant des groupes plus petits. Selon l'archéologue Laura Junker, de l'université de l'Illinois à Chicago, ces pillards ramenaient des femmes qu'ils asservissaient ou épousaient. Celles-ci travaillaient dans les champs ou confectionnaient des poteries et des textiles que leurs maîtres revendaient.

Les captifs d'une société atteignaient rarement le même statut que les natifs. Lorsque les guerriers revenaient chez eux, les personnes capturées et destinées à être asservies subissaient presque toujours un processus que le sociologue Orlando Patterson, de l'université Harvard, a appelé la « mort sociale ». Elles étaient dépouillées de leur identité d'origine et « renaissaient » en tant qu'esclaves. Au cours de ce processus, les captifs étaient souvent obligés d'adopter une marque visible de leur servitude et recevaient un nouveau nom. Le peuple conibo, en Amazonie péruvienne, par exemple, coupait les cheveux des femmes capturées et leur imposait une frange très courte symbolisant leur servitude. Ils remplaçaient aussi les vêtements traditionnels des captifs, qu'ils considéraient comme impudiques et barbares. Les Kalinagos frappaient

Helena Valero, enlevée par les Yanomamis dans les années 1930, fait partie des nombreuses captives qui sont devenues des épouses au sein du groupe de leurs ravisseurs.