



Le développement du

TUBE DIGESTIF

une histoire de neurones ?

Le secret d'une bonne digestion : la mise en place, dès l'embryon, d'un dialogue entre le futur tube digestif et les neurones qui l'entoureront. Une étape cruciale du développement, que Sandrine Faure de PhyMedExp à Montpellier, et Maxime Mahé, du laboratoire TENS à Nantes, vont étudier, avec le soutien de l'AFM-Téléthon.

Françoise Dupuy-Maury



© Pascal de Santa Barbara



Sandrine Faure,
du laboratoire
PhyMedExp¹
de l'université
de Montpellier

Lorsqu'on se nourrit, le tube digestif se contracte pour faire descendre le bol alimentaire et favoriser la « digestion » des aliments par les enzymes. Or, qui dit contraction, dit muscles et neurones. De fait, au même titre que, pour faire un mouvement, les muscles des jambes et des bras communiquent avec le système nerveux central (SNC), pour digérer, les muscles lisses du tube digestif interagissent avec le système nerveux entérique (SNE), souvent qualifié d'ailleurs de « second cerveau ».

À l'origine de la maladie de Hirschsprung

Il apparaît que ce dialogue entre muscles et SNE s'établit dès l'embryon. Sandrine Faure, de PhyMedExp¹ à Montpellier, et Maxime Mahé, du laboratoire TENS² à Nantes, étudient cette étape cruciale pour notre future digestion – souvent mauvaise dans les maladies neuromusculaires. Des travaux soutenus par l'AFM-Téléthon, qui seront menés grâce à des embryons de poulet et des organoïdes humains de tube digestif, c'est-à-dire synthétisés en laboratoire. Ils porteront

sur la maladie de Hirschsprung, une pathologie congénitale rare du tube digestif pour laquelle plusieurs gènes ont été mis en cause. « Au cours de l'embryogénèse normale, les cellules précurseurs du système nerveux entérique migrent dans l'intestin et le colonisent peu à peu sur toute sa longueur. C'est ce qui permet au tube digestif de se contracter après la naissance, explique la chercheuse montpelliéraine. Dans la maladie de Hirschsprung, la migration des précurseurs du SNE s'interrompt. Une partie du tube digestif des malades n'étant pas innervée, elle ne se contracte pas. » Pour rétablir un transit normal, « il faut enlever cette partie dépourvue de neurones, complète son collègue nantais. Toutefois, il a été observé, chez certains malades, qu'à proximité de cette zone non innervée les muscles de l'intestin, pourtant connectés à des neurones, ne se contractent pas normalement ». « Nous soupçonnons donc qu'au cours de l'embryogénèse les précurseurs des SNE ne servent pas qu'à innover les muscles lisses, mais qu'ils auraient aussi une influence sur leur développement », présente Sandrine Faure.

© Sébastien Paillusson



Maxime Mahé,
du laboratoire TENS²
de l'université
de Nantes



PRODUIRE DES ORGANOÏDES INTESTINAUX

Pour obtenir un organoïde digestif innervé, l'équipe de Maxime Mahé part de cellules souches pluripotentes induites (IPS) humaines. Une partie est cultivée pour donner de l'endoderme (un tissu embryonnaire), puis des tubes digestifs primaires, qui se présentent sous forme de petites sphères. En parallèle, une autre partie est différenciée en crête neurale (un autre tissu de l'embryon), puis en précurseurs de neurones, également sous forme de sphères. Les deux types de sphères sont alors placées ensemble dans un gel qui leur sert de « niche », et conservées à 37 °C. Vingt-huit jours plus tard, les minitubes digestifs humains contractiles sont disponibles. Toutes ces étapes miment le développement embryonnaire « naturel ». Ainsi, si des mutations sont introduites dans les IPS, les chercheurs peuvent observer ce qui est modifié au cours de l'embryogénèse. Enfin, pour obtenir des tubes digestifs matures, les organoïdes sont greffés à des souris, dans lesquelles ils vont continuer à se développer.



REPÈRE

LES CELLULES SOUCHES IPS

sont des cellules adultes « rajeunies » en laboratoire. Comme les cellules souches embryonnaires, elles s'autorenouvellent à l'infini et peuvent donner tous les tissus d'un organisme.

LES ORGANOÏDES

sont des mini-organes de quelques millimètres, synthétisés en laboratoire à partir de cellules souches. Ils permettent d'étudier les interactions complexes entre différents types cellulaires.

Pour confirmer cette hypothèse, l'équipe de Montpellier va faire un premier criblage des gènes connus pour être dérégulés dans la maladie de Hirschsprung, sur des embryons de poulet. Ce modèle peut surprendre, mais, comme le souligne la chercheuse, « il est très bien caractérisé, facile et rapide à manipuler, et surtout il reproduit toutes les étapes du développement de l'embryon humain ». Une fois des gènes d'intérêt identifiés, Maxime Mahé prendra le relais avec ses organoïdes. « Ce sont des minitubes digestifs, d'un ou deux millimètres de long, que nous obtenons à partir de cellules souches pluripotentes induites [IPS] humaines, décrit le chercheur. En fonction des résultats obtenus par Sandrine Faure, nous « muterons » des cellules IPS qui sont normales à la base, puis nous observerons comment se développent les muscles dans les organoïdes. »

Des connaissances utiles pour d'autres pathologies digestives

Pour la maladie de Hirschsprung, l'intérêt de ces travaux est d'identifier des marqueurs qui permettront de déterminer chez chaque malade la zone du tube digestif innervée

qui se contracte mal. « Ainsi, en cernant la totalité des muscles immatures [c'est-à-dire qui ne se sont pas totalement développés, NDLR], nous devrions améliorer la chirurgie », précise Maxime Mahé. « Comprendre le dialogue entre les muscles et le SNE dès l'embryon pourrait aussi montrer que d'autres cellules sont en cause dans les troubles digestifs, complète Sandrine Faure. Nous espérons ainsi éclairer d'autres maladies du tube digestif, par exemple le syndrome de la pseudo-occlusion intestinale chronique [POIC]. » Cette pathologie rare, dont l'origine reste inconnue, peut être très sévère. En outre, ce syndrome est également associé à des maladies neuromusculaires, comme la myopathie de Duchenne ou la maladie de Steinert. On parle alors de POIC secondaire. « Nos recherches apporteront peut-être de nouvelles connaissances sur le développement du système nerveux central et des muscles, et sur la communication entre eux », conclut son collègue. •

1. PhyMedExp : physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles
2. TENS : *The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders*