

Les alternatives thérapeutiques aux cellules souches

Si les cellules souches ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients aveugles, une autre technique en est déjà au stade commercial : celle des prothèses rétiniennes. Ces dispositifs visent à stimuler artificiellement une rétine ayant perdu ses photorécepteurs. Les images, filmées par une caméra fixée sur une paire de lunettes, sont d'abord transformées en matrices d'impulsions électriques. Celles-ci sont ensuite transmises à des électrodes implantées sur la rétine résiduelle (*voir la figure ci-contre*).

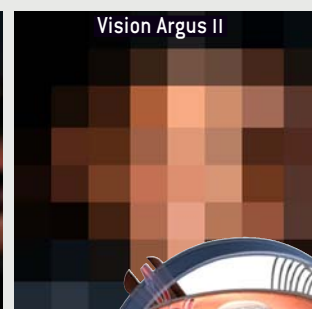
Commercialisée depuis deux ans en Europe, la première prothèse rétinienne opérationnelle a reçu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en février 2013. En France, quatre patients aveugles ont participé aux essais cliniques. Cependant, les images perçues ne sont constituées que de 60 points ou pixels, puisque l'implant n'a que 60 électrodes : c'est insuffisant pour bien voir une image complexe, tel un visage, mais suffisant pour une image simple, de sorte que certains patients sont capables de lire des lettres d'environ 10 centimètres de hauteur.

De nombreux chercheurs tentent d'augmenter le nombre de pixels, chaque électrode devant activer une zone disjointe de sa voisine. Ainsi, à l'Institut de la vision, on poursuit plusieurs objectifs : le développement de nouvelles formes tridimensionnelles pour les implants, avec l'ESIEE (École supérieure d'ingénieurs en électrotechnique et électronique) et le CEA ; l'utilisation de matériaux semi-conducteurs différents, tels le graphène et le diamant (projet européen NEUROCARE) ; l'amélioration du codage des informations visuelles.

Une piste alternative, la thérapie optogénétique, est inspirée d'algues unicellulaires et de bactéries dotées de protéines photosensibles. Ces protéines sont des canaux ioniques dont l'ouverture est contrôlée par la lumière. L'idée est d'insérer le gène qui les code dans les neurones non photosensibles de la rétine, qui pourraient alors être activés par la lumière. Ainsi, chaque cellule produisant les protéines jouerait le rôle d'un pixel. Ces protéines étant moins performantes que nos pigments visuels, les aveugles devront porter des lunettes rehaussant la luminance.

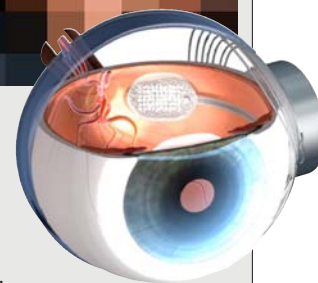


Vision normale



Vision Argus II

Le système Argus II (à droite) est la première prothèse rétinienne commercialisée. Les images captées par une caméra sont traduites en signaux envoyés à un récepteur (sur l'œil, à droite), puis transformées en impulsions électriques qui stimulent la rétine. Ce système n'a pour l'instant que 60 électrodes, donc 60 pixels. Les patients implantés voient donc mal les visages (ci-dessus à droite, le visage de George Clooney tel qu'il serait vu avec 64 pixels) mais peuvent lire des lettres. C'est un progrès notable.



Ainsi, dans le cadre du projet européen RETICIRC, nous avons rendu la vue à des souris aveugles grâce à une protéine bactérienne. Nous avons ensuite montré que cette protéine permet l'activation de cellules rétiennes humaines par la lumière, grâce à des cultures de cellules prélevées post

mortem. Avant de passer à une application clinique, nous devons vérifier que la thérapie génique visant à faire exprimer la protéine bactérienne n'entraîne pas d'inflammation ou de rejet chez le primate.

Serge Picaud et José Sahel
Institut de la vision, Paris

Argus II, Second Sight. ©Shutterstock/Featureflash

Enfin, le glaucome endommage les cellules ganglionnaires, qui relient la rétine au cerveau *via* le nerf optique.

De ces trois maladies, la dégénérescence maculaire semble la plus susceptible d'être traitée par une thérapie cellulaire. Pour obtenir les cellules nécessaires au remplacement de l'épithélium pigmentaire rétinien endommagé, on transforme des cellules souches embryonnaires humaines ou des cellules souches pluripotentes induites, au sein de cultures conventionnelles ou flottantes. Des essais cliniques à petite échelle ont débuté aux États-Unis et sont prévus dans d'autres pays : les cellules d'épithélium pigmentaire issues de cellules souches sont injectées sous la rétine avec une fine aiguille, afin de remplacer au moins une partie du tissu endommagé.

Pour la rétinopathie pigmentaire, la thérapie cellulaire est une perspective plus lointaine. À l'inverse d'une culture classique, notre méthode peut engendrer une couche dense de bâtonnets facilement transplantable. En revanche, ces photo-

récepteurs doivent s'intégrer dans le circuit neuronal de l'œil – ce qui n'était pas nécessaire pour l'épithélium, simple tissu de soutien. Ainsi, ils doivent se connecter à un autre type de cellules sensorielles, les cellules bipolaires, et nous ne savons pas encore comment réaliser cette connexion.

Le glaucome pourrait être la plus difficile des trois maladies à traiter par thérapie cellulaire. Des cultures de cellules souches embryonnaires peuvent produire les cellules ganglionnaires nécessaires, mais dans l'œil postnatal, le nerf optique ne se reforme pas spontanément. Autrement dit, une fois les cellules ganglionnaires transplantées, on ne sait pas connecter leurs axones (les prolongements des neurones qui forment le nerf optique) aux cellules cérébrales.

Notre méthode a décuplé les possibilités des tissus formés à partir de cellules souches embryonnaires. Reste à découvrir ce qu'elle peut nous apprendre sur les mécanismes qui conduisent d'une cellule unique à un organe aussi complexe que l'œil... ■

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Nakano *et al.*, Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs, *Cell Stem Cell*, vol. 10, pp. 771-785, 2012.

D. Schwartz *et al.*, Embryonic stem cell trials for macular degeneration : a preliminary report, *Lancet*, vol. 379, pp. 713-720, 2012.

M. Eiraku *et al.*, Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture, *Nature*, vol. 472, pp. 51-56, 2011.