

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*).

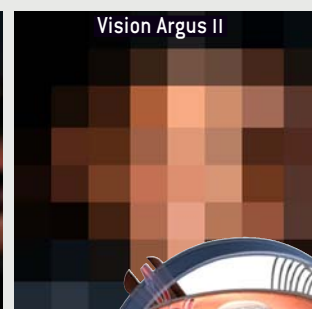
Commercialisée depuis deux ans en Europe, la première prothèse rétinienne opérationnelle a reçu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en février 2013. En France, quatre patients aveugles ont participé aux essais cliniques. Cependant, les images perçues ne sont constituées que de 60 points 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.

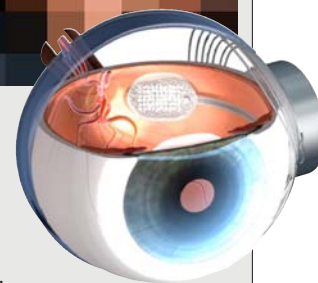


Vision normale



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 rétiniennes 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.

LES ROBOTS



L'ESSENTIEL

- Pour mettre au point des robots de la taille d'un insecte, l'emploi de composants ordinaires (moteurs, paliers, etc.) est exclu.
- Ces minirobots doivent utiliser des muscles artificiels spécialement conçus pour actionner et commander le vol.
- Ils agiront de façon autonome, en utilisant des capteurs miniaturisés et des microprocesseurs traitant l'information ainsi recueillie.
- Dans des essaims de milliers d'individus, leurs actions devront se coordonner sans agents centralisateurs, ce qui nécessite la conception de nouveaux langages de programmation.

Travis Rathbone



-ABEILLES

Robert Wood, Radhika Nagpal et Gu-Yeon Wei

Un essaim de milliers de robots volants de la taille d'un insecte et se partageant les tâches pour réaliser un objectif commun : ce projet constitue un défi mécanique, électronique et informatique.

Il n'y a pas si longtemps, un mal mystérieux, le « syndrome d'effondrement des colonies d'abeilles », a commencé à décimer les ruches dans le monde entier. Les abeilles sont responsables d'une bonne partie de la pollinisation des plantes, et leur déclin nourrit la crainte que l'agriculture en pâtisse. Serons-nous un jour contraints d'utiliser des dispositifs artificiels si elles venaient à disparaître ?

En 2009, avec des collègues de l'Université Harvard et de la *Northeastern University*, nous avons entrepris de créer une colonie d'abeilles robotisées. Nous nous demandons si des abeilles mécaniques pourraient reproduire non seulement le comportement d'insectes pris séparément, mais aussi le comportement unique qui émerge de milliers d'abeilles en interaction. À l'heure actuelle, nous avons déjà créé les premières *RoboBees* (robots-abeilles) – des robots volants de la taille d'une abeille – et nous travaillons sur des méthodes qui permettraient de faire coopérer des milliers de ces robots-abeilles comme les abeilles le font dans une ruche.

À première vue, la tâche semble presque impossible. Des millions d'années d'évolution ont modelé les abeilles, insectes

qui sont devenus de fantastiques machines volantes. Leur minuscule corps peut voler des heures durant, maintenir sa stabilité en vol au cours des tempêtes, rechercher des fleurs et éviter les prédateurs. Essayez donc de réaliser cela avec un robot de la taille d'une pièce de monnaie !

Un essaim sans agents centralisateurs

Considérons maintenant la ruche. Une colonie d'abeilles semble ne pas avoir de dirigeant ou d'autorité centralisée. Et pourtant, des colonies de dizaines de milliers d'abeilles se répartissent intelligemment le travail pour accomplir des tâches indispensables au groupe. Quand la ruche a besoin de plus de pollen, des abeilles supplémentaires partent à la recherche de nourriture ; quand la ruche a besoin d'être entretenue, les abeilles ne sortent pas et s'en occupent. Et lorsque quelque chose va mal – par exemple une reine qui meurt inopinément –, les abeilles s'adaptent rapidement.

Comment, en l'absence d'agents centralisateurs, une colonie aussi importante prend-elle ces décisions complexes si vite

1. LE ROBOT-ABEILLE
conçu par les auteurs et leurs collègues est ici agrandi. Sa largeur réelle [ailes non comprises] est celle d'un doigt.

et évite-t-elle les risques d'une mauvaise communication ?

Une ruche de robots pourrait faire bien plus que de la pollinisation des fleurs (bien que l'agriculture soit une utilisation potentielle). Des robots petits, agiles, simples et peu coûteux pourraient effectuer de nombreuses tâches plus efficacement qu'un petit nombre de robots très performants.

Par exemple, imaginons un secouriste équipé d'une boîte remplie de 1000 robots-abeilles – un ensemble qui pèserait moins

d'un kilogramme. Ces robots-abeilles pourraient être lâchés sur un site ravagé par un tremblement de terre pour rechercher de la chaleur, des voix ou du dioxyde de carbone, qui signalent la présence de survivants. Si seulement trois de ces robots menaient leur mission à bien tandis que tous les autres échouaient, l'essaim aurait réussi à atteindre son objectif. On ne peut pas en dire autant de la génération actuelle de robots secouristes, qui sont bien plus encombrants et coûtent chacun près de 10 000 euros !

Cependant, la réalisation d'une colonie de minirobots volants nécessite de surmonter une kyrielle de défis technologiques. Ces robots ne devront pas mesurer plus de quelques centimètres et peser environ un demi-gramme – environ 100 fois moins que le plus léger appareil volant autonome existant aujourd'hui. Ce dispositif minuscule doit renfermer le système de vol de chaque robot-insecte, son cerveau électronique et son système de vision, ainsi que les commandes qui régissent ses interactions avec les autres membres

LE PROJET ROBEBEE

Le projet *RoboBee* (robot-abeille) a pour but de créer un robot volant autonome de la taille d'un insecte. Les robots-abeilles seront capables de voler grâce à leur propre énergie, de se transporter vers un objectif donné, de s'adapter à des circonstances changeantes et de travailler de façon collective.

Capteur de flux optique

Actionneur de commande

Actionneur principal

Microprocesseur

Circuits d'alimentation

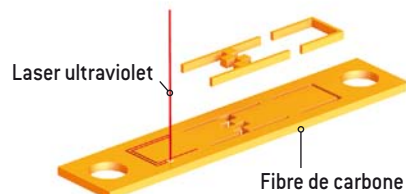
Batterie



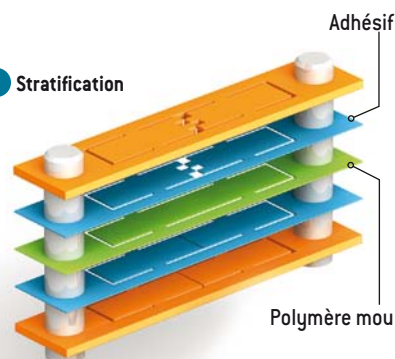
Le RoboBee en taille réelle

Sur ce châssis minuscule, un robot-abeille doit transporter ses muscles artificiels, des capteurs optiques, des processeurs informatiques et une source d'énergie pour faire fonctionner tous ces éléments. L'ensemble pèse environ un demi-gramme.

1 Usinage



2 Stratification



3 Détachement

