

ILLUMINER LES NEURONES POUR RÉPARER LE CERVEAU

Redonner la vue et bientôt soigner certaines pathologies du cerveau : ces prouesses sont désormais possibles grâce à l'optogénétique. Une technique qui permet de prendre le contrôle des neurones grâce à la lumière.

Alain était plongé dans le noir le plus complet depuis 15 ans, victime d'une rétinopathie pigmentaire à un stade avancé, une maladie neurodégénérative de l'œil. Aujourd'hui, ce sexagénaire arrive à compter des objets disposés sur une table. Et même, par temps de pluie, à percevoir les bandes blanches d'un passage piéton. Un miracle ? Non, le résultat d'un essai clinique mené par une équipe de chercheurs français et dont les résultats ont été rendus public en mai 2021. « C'est la toute première fois au monde que l'optogénétique est appliquée à l'homme ! », se réjouit le professeur José-Alain Sahel, chef de service à l'hôpital des Quinze-Vingts, à Paris, et directeur du département d'ophtalmologie à l'université de Pittsburgh, à l'origine de cette prouesse. Optogénétique : derrière ce mot, se cache une découverte qui est en train de révolutionner les neurosciences et la médecine.

NEURONES PHOTOSENSIBLES

Tout commence il y a une trentaine d'années, au fond de la mer, avec une petite algue verte nommée *Chlamydomonas reinhardtii*, un minuscule organisme (10 micromètres) présent sur terre aux origines de la vie et doté d'étonnantes propriétés. Cette algue est capable de réaliser la photosynthèse comme les plantes et possède aussi des gènes que l'on ne trouve que chez les animaux. Surtout, elle arrive à détecter la lumière et même à se mouvoir dans sa direction. Comment ? Grâce à une protéine, la channelrhodopsine, qui se trouve sur sa membrane et qui est capable à la fois de capter la lumière et de la transformer en un signal électrique. Les scientifiques ont alors eu cette idée un peu folle : introduire cette bactérie dans des neurones pour les rendre photosensibles. Quel intérêt,

Les scientifiques ont identifié la zone activée lors de la formation des souvenirs chez la souris. Ils ont aussi modélisé les circuits impliqués dans l'addiction ou la dépression.

me direz-vous ? Il est énorme ! Si les neurones réagissent à la lumière, il suffirait alors de les éclairer pour les activer. Et, inversement, de les plonger dans le noir pour les inhiber. Aussi facilement qu'avec un interrupteur. Pour ce faire, les scientifiques utilisent ce que l'on appelle la « thérapie génique ». Ils introduisent un virus inoffensif portant le gène codant cette protéine dans la cellule nerveuse. Puis attendent que cette dernière l'exprime.

La découverte a révolutionné la recherche. Grâce à cette technique qui permet de contrôler précisément des fonctions cérébrales, les scientifiques ont pu récemment identifier la zone activée lors de la formation des souvenirs chez la souris. Ils ont pu aussi modéliser les circuits impliqués dans certaines pathologies cérébrales, telles que l'addiction, la dépression ou les troubles obsessionnels compulsifs (Toc). Les chercheurs ont également identifié et mis au point d'autres protéines photosensibles (les « opsines ») qui peuvent réagir à des types de lumières différents.

ACHEMINER LA LUMIÈRE AU CERVEAU

Peu à peu, certains d'entre eux ont commencé à se demander si l'optogénétique ne pouvait pas aussi servir à des fins thérapeutiques pour l'être humain, pour soigner les addictions, par exemple, ou des maladies du système nerveux, comme l'épilepsie. La technique pose bien sûr de nombreux problèmes éthiques liés notamment à l'utilisation de la thérapie génique sur l'homme. Mais aussi à la peur de créer un outil permettant de contrôler à distance les humains. Imaginez ainsi que l'on puisse un jour déclencher un comportement agressif juste en allumant la lumière !

Nous n'en sommes pas encore là. Bien des barrières techniques ne sont pas encore franchies. Il ne suffit pas d'éclairer la tête pour que les neurones, devenus photosensibles, s'activent. La lumière doit être projetée directement sur ces derniers. Ainsi, pour illuminer les neurones d'une souris, les scientifiques implantent

des fibres optiques dans le crâne de l'animal. Un dispositif pour le moins barbare... Les scientifiques cherchent donc des moyens moins invasifs d'acheminer la lumière jusqu'au cerveau. Certains travaillent sur des nanoparticules qui pourraient en libérer à l'intérieur du corps. En 2020, des neuroscientifiques du Massachusetts Institute of Technology ont mis au point une opsine, baptisée « Soul », qui réagit même lorsque la lumière projetée est très faible. Ce qui permettrait, cette fois, d'activer les neurones simplement en éclairant le crâne de l'extérieur. On est encore loin d'une application de ce type sur l'homme.

REMONTER LA CHAÎNE DE L'ÉVOLUTION

Reste que certaines zones du cerveau humain sont davantage accessibles, comme... l'œil ! Le système visuel, par définition, traite la lumière venant du monde extérieur. Celle-ci entre par la pupille et se projette sur les photorécepteurs du fond de l'œil. Là, des centaines de protéines photosensibles, du même type que celle de notre petite algue, la transforment en signaux électriques. Ces derniers sont ensuite acheminés par le nerf optique jusqu'au cerveau où ils seront transformés en images. Ce sont ces multiples protéines qui nous permettent d'adapter notre vue à différents niveaux d'éclairage. Notre œil est ainsi une machine photosensible très complexe.

Or, lorsque l'on souffre de rétinopathie pigmentaire, comme Alain, ces photorécepteurs sont peu à peu détruits. L'idée de l'équipe de José-Alain Sahel

est donc d'introduire une opsine (mise au point spécialement pour cet essai) dans certaines cellules de la rétine, afin de les rendre sensibles à la lumière. Et de reconstituer les photorécepteurs anéantis ! « Ainsi, nous remontons la chaîne de l'évolution. Nous utilisons le mécanisme élémentaire de l'algue pour l'appliquer à l'extrême complexité de la rétine humaine », résume le chercheur. Un peu comme si on allait chercher une pièce d'origine d'un vieil appareil pour l'adapter sur le modèle dernier cri mais dont on aurait perdu les pièces de rechange. Le patient doit porter des lunettes spécialement conçues, qui adaptent la lumière atteignant sa rétine. Il lui faut ensuite réapprendre à interpréter les signaux visuels parvenant à son cerveau, ce qui peut prendre plusieurs mois.

D'autres applications thérapeutiques sont en train d'être testées. En Allemagne, Tobias Moser, un chirurgien ORL, tente de mettre au point un implant capable de stimuler par optogénétique le nerf auditif. Après avoir rendu photosensibles les neurones du nerf auditif de gerbilles qui étaient sourdes, celui-ci a placé dans leur cochlée (une partie de l'oreille interne) un petit appareil permettant de transformer les vibrations sonores en impulsions lumineuses. Et les rongeurs ont pu entendre de nouveau ! Les premiers essais cliniques sur l'homme devraient être menés en 2025. D'ici là, l'optogénétique pourrait bien nous réserver d'autres surprises, tout aussi lumineuses... ANNE GUION