

À mi-chemin entre la biologie et la physique, des chercheurs développent des systèmes basés sur l'association toujours plus forte de l'électronique et du cellulaire... Jusqu'à les mêler complètement au sein de "neuropuces". Comment parviennent-ils à cette prouesse? À quoi peuvent bien servir ces interfaces d'un nouveau genre?

L'ÉLECTRONIQUE & LE VIVANT FUSIONNENT



NAWEED SYED dirige le département de biologie et d'anatomie cellulaire de l'université de Calgary, Canada.



SYLVIE RENAUD est chercheuse en bioélectronique au laboratoire Intégration du Matériau au Système de l'université de Bordeaux, France.

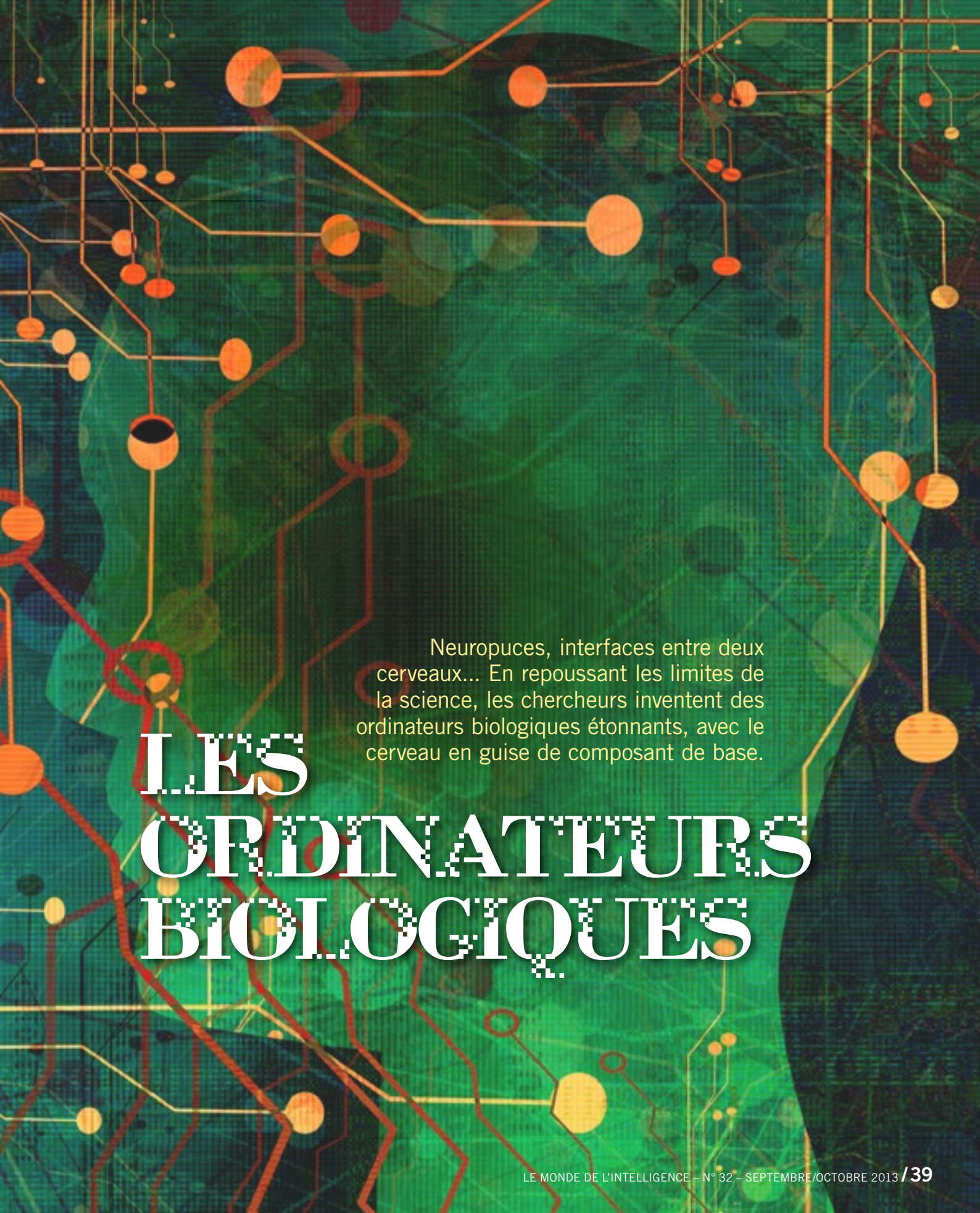


PETER FROMHERZ est professeur honoraire au département Membrane et Neurophysique de l'Institut Max Planck de Biochimie, Allemagne.

Il y a exactement cinquante ans, José Delgado surprenait le monde entier en contrôlant à distance les mouvements d'un taureau au moyen d'une électrode implantée dans le cerveau de l'animal. Avec le même dispositif radio-télécommandé, appelé "stimoceiver", il parvint également à forcer un chat à lever une patte. Puis ce fut un singe, qu'il téléguida aussi simplement qu'une marionnette, lui faisant tourner la tête, bouger les lèvres, éternuer ou encore bâiller en pressant différents boutons.

À l'époque, les travaux spectaculaires de ce neurophysiologiste ont soulevé de nombreuses polémiques, mais aujourd'hui, la communauté scientifique s'accorde à dire qu'il fut l'un des pionniers dans la technologie des implants cérébraux. Où en est cette technologie aujourd'hui?

DES IMPLANTS POUR STIMULER LES NEURONES. Grâce au développement de l'électronique et de l'informatique, les chercheurs travaillent désormais sur des systèmes de plus en plus élaborés, permettant des interactions très précises entre cellules nerveuses et composants électroniques: les systèmes hybrides. ►



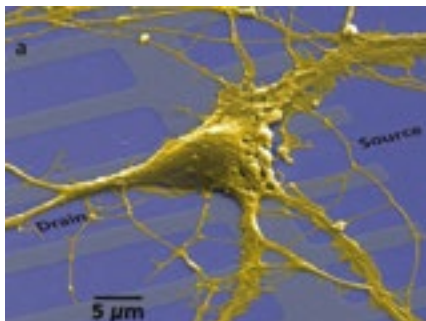
LES ORDINATEURS BIOLOGIQUES

Neuropuces, interfaces entre deux cerveaux... En repoussant les limites de la science, les chercheurs inventent des ordinateurs biologiques étonnants, avec le cerveau en guise de composant de base.

Quatre étapes pour créer une neuropuce

> PREMIÈRE ÉTAPE : il s'agit de concevoir une surface biocompatible appelée substrat, sur lequel seront cultivés les neurones. Les scientifiques recourent au silicium, un matériau semi-conducteur, qu'ils protègent par une fine couche d'oxyde de silicium inerte afin que ce support ne soit pas toxique et n'endommage pas les cellules.

> SECONDE ÉTAPE : plusieurs types d'électrode sont intégrés au substrat afin d'interagir avec les cellules. On utilise des condensateurs pour appliquer de faibles stimuli aux cellules et éviter ainsi de les faire "griller". Des transistors extrêmement sensibles servent quant à eux à capter les très faibles impulsions électriques émises par les neurones.



Un neurone sur une puce de silicium équipée de transistors, après huit jours de culture.

> TROISIÈME ÉTAPE : les électrodes sont enrobées avec une couche de protéines qu'on trouve habituellement dans le cerveau. Ces dernières permettent aux neurones de croître, mais surtout, ce sont elles qui font le

lien entre les cellules nerveuses et l'électrode, permettant au signal électrique de circuler entre les deux éléments. Par ailleurs, cette couche de protéines peut éventuellement être modelée pour forcer les neurones à se développer dans une direction donnée.

> QUATRIÈME ÉTAPE : un ou plusieurs neurones individuels sont placés en contact proche avec les électrodes. La couche de dioxyde de silicium bloque l'écoulement de l'électricité qui abîmerait la cellule, mais reste perméable au champ électrique. En modulant la tension du condensateur, on crée une différence électrique entre l'intérieur du neurone et sa membrane externe, ce qui déclenche son activité. Le transistor capte alors le signal électrique émis par la cellule et l'enregistre.

► Parmi ces systèmes, on retrouve en premier lieu les implants, sous forme d'électrodes dont le rôle est de stimuler certaines zones du cerveau. Naweed Syed, à la tête du département de biologie et d'anatomie cellulaire de l'université de Calgary, donne l'exemple de la Deep Brain Stimulation (DBS), la stimulation cérébrale profonde : « les électrodes DBS sont implantées chez des patients souffrant de cas sévères de la maladie de Parkinson. Elles transmettent un courant électrique pour stimuler les cellules du cerveau et libérer de grandes quantités de dopamine qui aident à calmer les tremblements. »

Ces véritables "pacemakers cérébraux" sont également utilisés pour traiter les cas de dépression grave ou bien encore pour éliminer les crises d'épilepsie avec une stimulation programmée. Problème : à long terme, ces électrodes causent une détérioration des neurones. Un inconvénient qui pourrait bien être dépassé prochainement grâce à une nouvelle puce

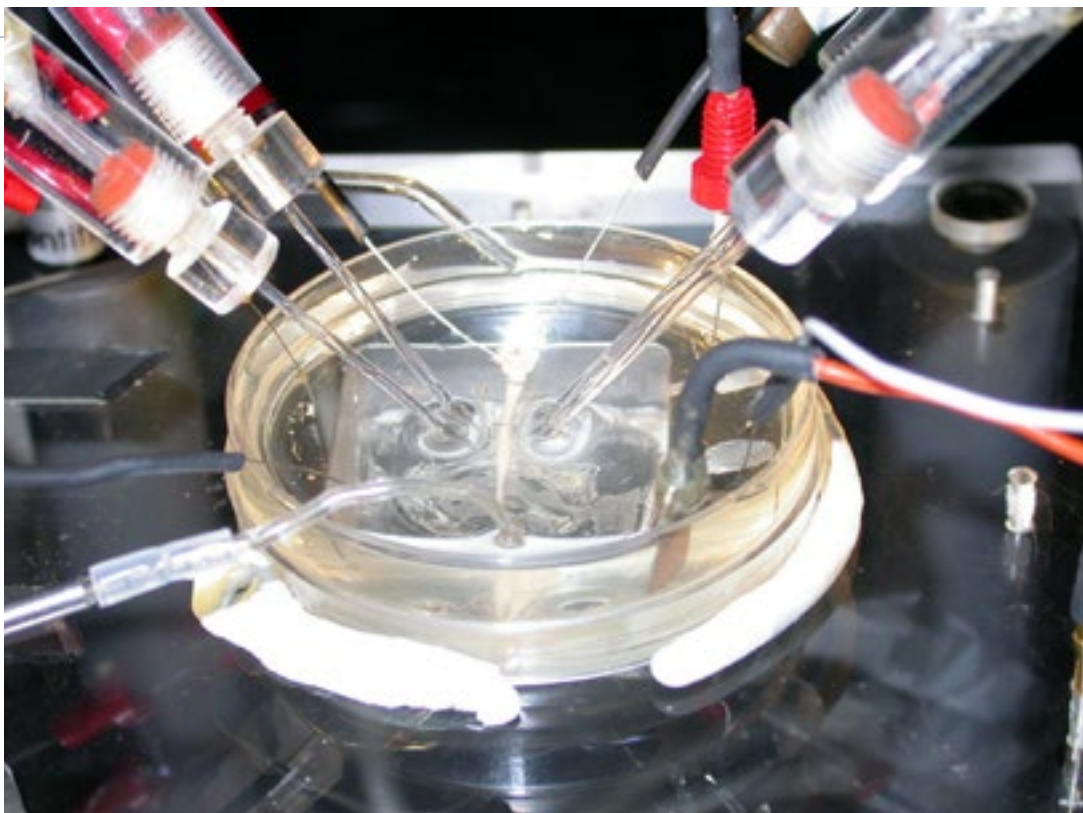
conçue par Naweed Syed : « capable de détecter l'activité d'un neurone dopaminergique, son couplage avec une électrode DBS permettrait de gérer plus précisément la libération de neurotransmetteur et d'éviter ainsi les dommages cérébraux ».

LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL SOUS SURVEILLANCE. À l'opposé de ces implants capables de stimuler le cerveau, d'autres types d'électrode sont conçus pour surveiller ce qu'il s'y passe, notamment chez des personnes ayant perdu le contrôle de leurs membres suite à une lésion de la moelle épinière. C'est le cas de Matthew Nagle, un américain qui s'est retrouvé entièrement paralysé après avoir été poignardé au niveau des vertèbres cervicales.

Une puce, constituée d'une centaine d'électrodes – chacune n'étant pas plus épaisse qu'un cheveu –, a été placée à la surface de son cerveau, au-dessus de la région du cortex qui contrôle les mouvements du bras. L'appareil enregistre l'activité cérébrale du patient et, à l'aide d'un programme, peut convertir ses intentions en commandes informatiques. Grâce à ce dispositif, Matthew est devenu capable de contrôler le curseur d'une souris, commander une télévision, lire ses emails, mais aussi mouvoir les doigts d'une prothèse externe de main.

IMITER UN RÉSEAU DE NEURONES. Autre espoir pour les personnes ayant subi une lésion de la moelle épinière : le projet HYRENE (HYbridation de

“ À l'opposé de ces implants capables de stimuler le cerveau, d'autres types d'électrode sont conçus pour surveiller ce qu'il s'y passe ”



L'objectif du projet HYRENE est de développer de nouveaux systèmes de communication entre réseaux de neurones vivants et réseaux de neurones artificiels. Cette image montre le protocole d'enregistrement des signaux électriques de la moelle épinière.

REseaux de NEurones pour l'exploration de fonctions de réhabilitation) au sein duquel collaborent plusieurs équipes de biologistes et d'ingénieurs. « L'objectif est de développer des puces adaptées au format des moelles épinières et qui imitent un réseau de neurones vivants » explique Sylvie Renaud, chercheuse spécialisée en bioélectronique et coordinatrice des travaux. « La moelle épinière est une sorte de circuit électrique, on regarde donc comment on peut reconnecter les commandes qui viennent du cerveau vers les organes de la locomotion. »

Toute la difficulté réside dans le fait qu'une lésion de cette partie du système nerveux central n'est pas une simple coupure dans le circuit : « lorsque la moelle épinière est lésée, on perd le réseau de neurones qui traite l'information à cet endroit-là, détaille la chercheuse. Nous devons donc recréer un faux circuit neuronal électronique qui va fournir les bonnes instructions, puis les réinjecter en dessous de la lésion. » Pour l'instant, les équipes travaillent à reconstituer les signaux nécessaires à la commande des muscles.

PROCHAINE ÉTAPE, LES NEUROPUCES. Si le projet HYRENE cherche à établir une communication entre des réseaux de neurones vivants et des réseaux de neurones artificiels, d'autres laboratoires vont encore plus loin en créant des neuropuces qui mêlent cellules vivantes et composants électroniques. Ces puces hybrides sont capables de stimuler les cellules céré-

brales au niveau d'un seul neurone, puis d'enregistrer la réponse émise par ce neurone (voir l'encadré). Manipulées uniquement in vitro, elles servent pour l'instant à mieux comprendre le fonctionnement des neurones, du tissu nerveux et des réseaux neuronaux. Naweed Syed, qui travaille également sur ce type d'interface, a développé une nouvelle puce permettant d'observer directement l'activité d'une cellule nerveuse à partir de la puce elle-même.

Par ailleurs, les applications futures sont prometteuses : on pourrait, entre autres, utiliser ces puces pour tester des médicaments agissant sur le système nerveux. Et ce n'est pas tout. Peter Fromherz, ancien directeur de l'Institut Max Planck de Biochimie à Munich, et pionnier en matière d'interface neuronale sur puce, suggère deux domaines qui pourraient faire bon usage des systèmes hybrides : « les appareils neuroprothétiques, qui enregistrent l'activité cérébrale pour contrôler les prothèses ou qui stimulent le cerveau grâce à des yeux ou des oreilles artificielles, et les ordinateurs hybrides ». Pour cette dernière application, le biochimiste, qui a travaillé pendant près de trente ans à fusionner des cellules nerveuses avec des puces électroniques, nuance toutefois : « cela reste de la spéculation. La question est de savoir si les systèmes hybrides peuvent résoudre un problème donné mieux ou plus vite qu'un ordinateur purement électronique. Mais avant d'y penser, nous devons comprendre ce qu'il se passe dans les réseaux de neurones complexes ». ●

RÉFÉRENCES

■ M.E. Spira et A. Hai, *Multi-electrode array technologies for neuroscience and cardiology*, Nature, février 2013.

■ F. Larramendy, *Interface entre neurones et puces structurées électroniques pour la détection de potentiels d'action*, Thèse de doctorat, février 2013.

■ B.A. Patel et coll., *A planar microelectrode array for simultaneous detection of electrically evoked dopamine release from distinct locations of a single isolated neuron*, Analyst, avril 2013.