
Les traitements de la maladie de Parkinson

Alim-Louis Benabid

Professeur émérite de médecine expérimentale et de biophysique
Ancien directeur de l'unité 318 (neurosciences précliniques) de l'INSERM
Président de la startup Clinatéc

Les Dîners de l'Institut Diderot

Les traitements de la maladie de Parkinson

Alim-Louis Benabid

Retranscription de l'allocution lors du dîner du 12 juin 2017

SOMMAIRE

PRÉSENTATION p. 7
Jean-Claude Seys

AVANT-PROPOS p. 9
Dominique Lecourt

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE
DE PARKINSON p. 11
Alim-Louis Benabid

DÉBAT AVEC LA SALLE p. 25

LES PUBLICATIONS
DE L'INSTITUT DIDEROT p. 47

PRÉSENTATION

Alim-Louis Benabid est parfait pour les inventions dans le domaine de la neurologie. Il combine en effet deux spécialités, la physique et la neurochirurgie.

Après son diplôme de médecine à l'université Joseph Fourier à Grenoble en 1970, il soutient un doctorat de physique en 1978.

Son point de vue unique a permis d'ouvrir la voie à d'innombrables améliorations des dispositifs thérapeutiques de SCP (simulation cérébrale profonde), comme la conception des électrodes et des appareils de fixation.

Pendant sa carrière médicale, qui a duré plus de 45 ans, Alim-Louis Benabid a été neurochirurgien à l'université Joseph Fourier (à partir de 1972), professeur de médecine expérimentale (à partir de 1978) et professeur de biophysique de 1983 à 2007.

Il a également dirigé l'unité 318 de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) consacrée aux Neurosciences précliniques, de 1988 à 2006.

Il est l'auteur de 12 brevets et de 523 articles scientifiques publiés (indice h de 67). Il a pris sa retraite en 2007, après de longues années de service à la tête du département de

.....
neurochirurgie de l'hôpital universitaire de Grenoble.

Il est désormais professeur émérite de biophysique et président de la startup Clinattec que va nous présenter très brièvement son directeur Thierry Bosc.

Pour toutes les contributions à l'avancée des technologies relatives aux neurosciences, Alim-Louis Benabid a reçu 23 médailles et prix, notamment le prix Robert Pritzker de la Michael J. Fox Foundation (2013), le prix DeBakey de la recherche médicale clinique (2014), le Movement Disorders Research Award de l'American Academy of Neurology (2008), ainsi que le Breakthrough Prize in Life Sciences (2015).

Enfin, en avril 2016, il est nommé au Prix de l'Inventeur Européen pour ses recherches sur la maladie de Parkinson.

Jean-Claude Seys
Président de l'Institut Diderot

AVANT-PROPOS

Une fois n'est pas coutume, je ne consacrerai pas ce bref avant-propos à la substance des travaux de notre prestigieux invité.

La méthode de traitement de la maladie de Parkinson qu'il a inventée est reconnue comme révolutionnaire.

Cette méthode, dite de stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence, est devenue le traitement standard dans de nombreux hôpitaux. Elle soulage les malades sans intervention chirurgicale lourde. 100 000 patients à travers le monde en ont bénéficié. De nombreuses récompenses ont salué ses succès.

On me permettra de souligner certaines des conditions dans lesquelles ces recherches ont pu être menées à bien. D'entrée de jeu, le Professeur Alim-Louis Benabid met fermement en lumière le caractère pluridisciplinaire de ses « activités ». Médecins, biologistes, chirurgiens, électroniciens, informaticiens et mathématiciens de toutes générations travaillent en effet autour de lui. Il rend hommage à ceux qui lui ont permis de mettre sa retraite à profit pour rassembler la diversité de leurs compétences. Il nous invite à élargir le champ de la réflexion.

Pour favoriser le progrès de nos connaissances, la coopération de l'ensemble des générations est requise.

Malgré la mode actuelle du jeunisme, il ne faut pas que des chercheurs brillants soient contraints à se retirer. Cela ne va pas sans grave préjudice pour la communauté scientifique française.

La loi oblige, en effet, nos chercheurs à partir à la retraite à 65 ans (68 ans pour les professeurs d'université). Déjà en 1997, le co-découvreur du VIH, le Professeur Luc Montagnier jugeait cette « mesure scélérate, scandaleuse », porteuse d'« une fuite de cerveaux français ». Contraint de prendre sa retraite, le Prix Nobel de médecine avait alors décidé de s'exiler aux États-Unis, puis en Chine.

Les travaux du Professeur Alim-Louis Benabid montrent que notre pays aurait tout à gagner à un peu plus de souplesse institutionnelle que n'en prévoient les textes.

Pr. Dominique Lecourt
Directeur général de l'Institut Diderot

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

J'ai eu, durant ma carrière professionnelle à Grenoble, la possibilité de mener de front diverses activités : professeur, chirurgien des hôpitaux, chercheur à l'INSERM et aussi au Centre d'études nucléaires de Grenoble – j'y avais fait une thèse de physique en parallèle de mes études de médecine, ce qui serait certainement plus difficile maintenant. Je devais donc sans cesse me déplacer entre l'amphi, le bloc, la salle des malades et mes laboratoires. Par la nature des choses, mes activités étaient dispersées sur différents locaux, avec une tutelle, des règlements, des financements différents. Quand j'ai pris ma retraite, je suis alors allé voir Jean Therme qui venait de créer Minatec, en lui demandant s'il n'aurait pas un coin où des personnes de mon laboratoire et moi-même pourrions garder les liens. Il m'a demandé de faire un projet en un page. Cette page, je l'ai intitulé « *I have a dream* » : un endroit où l'on puisse avoir des médecins, des biologistes, des physiciens, des chimistes, un endroit où l'on puisse faire de l'expérimentation animale, qui dispose d'un laboratoire, de quoi monter de petits appareils et, pourquoi pas, un bloc opératoire, voire quelques lits. Autrement dit, un endroit où serait concentré tout ce que j'ai fait de manière plus ou moins

.....

dispersée pendant trente ans. Jean Therme a dit d'accord. Le projet s'est fait très rapidement – ce qui maintenant serait certainement plus difficile. Il a reçu pour nom Clinatec.

Pour ma part, j'apportais en dot la découverte de la stimulation cérébrale profonde. Découverte un peu fortuite, qui remonte à 1987, mais dont on ne comprend toujours pas le mécanisme. Cela ne l'a pas empêchée de devenir une technique employée maintenant aux quatre coins du globe. On ne comprend pas comment ça fonctionne, mais puisque ça fonctionne, on l'utilise.

Nous avons donc orienté nos travaux dans cette direction, mais au bout d'un moment s'est fait sentir la nécessité de proposer un projet structurant et suffisamment complexe afin de justifier le financement important dont nous avons la chance de disposer. J'ai donc proposé de lancer le projet BCI [*brain-computer interface*] dont le but est de faire remarcher des tétraplégiques. Ceux-ci, en effet, sont immobilisés parce que leur moelle épinière ayant été sectionnée, il ne leur est plus possible de communiquer avec leurs membres. Notre démarche, alors, est de capter l'activité cérébrale de ces patients et de la faire piloter par une autre forme de muscles, à savoir les moteurs d'un exosquelette.

Ce projet correspond parfaitement à ce que nous souhaitons faire à Clinatec. Il est fondamentalement pluridisciplinaire, puisqu'il fait appel à des médecins, des biologistes, des chirurgiens, des électroniciens, des informaticiens et des mathématiciens.

.....

Le 21 juin, nous allons ainsi pour la première fois, opérer un tétraplégique afin de lui insérer deux implants pour qu'il puisse piloter son exosquelette. Il ne va bien sûr pas tout de suite pouvoir se mettre à danser. Mais ces malades, à l'heure actuelle, ne peuvent faire qu'une chose : être alité. Ils sont totalement dépendants de leur famille, des infirmiers, des aidants – ce qui, bien que ce ne soit pas notre motivation première, a un coût social et économique considérable. Le projet BCI constitue donc un immense espoir pour eux.

I - LES MALADIES DÉGÉNÉRATIVES ET LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

J'en viens maintenant, après cette rapide présentation de Clinatex, à la question des maladies neurodégénératives. Ces pathologies constituent une des affections les plus fréquentes, les plus lourdes et les plus handicapantes qui soient. En revanche, elles ne sont pas par elles-mêmes mortelles – sauf peut-être dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

A. La maladie de Parkinson

Je me limiterai ici aux maladies, en particulier la maladie de Parkinson, qui affectent les mouvements. Celles-ci arrivent en général chez des gens en pleine activité. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, c'est en général entre quarante et soixante ans qu'apparaît la dégénérescence du système nerveux central, dont on ne connaît pas très

bien les causes : on pense actuellement qu'elle résulte de la combinaison entre un toxique environnemental et un facteur génétique. Pour ce qui est du toxique, on incrimine souvent le fer et l'aluminium. Un décret reconnaît la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle pour les agriculteurs ayant été mis en contact avec de la roténone, une molécule qu'on retrouve dans des pesticides.

La maladie de Parkinson a été découverte, ou en tout cas présentée pour la première fois, il y a exactement 200 ans par James Parkinson, dans son *Essai sur la paralysie tremblante*: le neurologue y décrit des cas de malades qui ne bougent presque plus, tout en souffrant de tremblements. Le principal symptôme de cette maladie est l'akinésie – ou mieux, pour reprendre le terme anglo-saxon, la bradykinésie : le ralentissement du mouvement. Celui qui est atteint par la maladie est ralenti dans ses gestes et ses déplacements. Il va commencer à marcher à petits pas, à se courber, se figer ; les mouvements seront décomposés, plus lents ; la parole, l'écriture, se font aussi plus lentement, et même le visage est affecté, car les muscles de la face ne sont plus activés. L'autre symptôme de la maladie, c'est la rigidité, en « tuyau de plomb », au sens où quand on plie le coude, par exemple, d'un patient, celui-ci résiste et reste dans la position que lui a imprimée le médecin. Enfin, il y a aussi parfois des tremblements. Ce symptôme n'est pas nécessairement le plus gênant, comparé à la bradykinésie et à la rigidité, notamment parce qu'au début, il s'agit d'un tremblement de repos, quand on ne fait rien.

B. La dopamine et les lésions chirurgicales : avantages et inconvénients

Il n'y avait pas de moyen de traiter la maladie, jusqu'à ce que dans les années 1950 le suédois Arvid Carlsson, qui recevra le Prix Nobel de médecine en 2000, démontre que la dopamine peut atténuer les symptômes associés à la maladie de Parkinson. Carlsson ne travaillait pas spécifiquement sur cette pathologie. Ses travaux portaient surtout sur les maladies mentales. Mais il a pu montrer que des lapins à qui on avait donné de la réserpine présentaient des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson. Carlsson a alors donné de la L-dopa à ses lapins, et ceux-ci ont retrouvé une activité motrice. C'est ce qu'on voit aussi dans le film *L'Éveil*, où des malades présentant un syndrome parkinsonien, qui étaient complètement immobiles, léthargiques, se remettent à être actifs et à se déplacer, grâce à la L-dopa. Cela s'explique : le tronc cérébral des patients atteints de la maladie de Parkinson ne présente plus de *substantia nigra*, une substance noire due à la présence de mélanine et qui contient l'essentiel des cellules dopaminergiques du cerveau. À la place, le cerveau des parkinsoniens est tout blanc : les cellules dopaminergiques et la mélanine qu'il y avait dedans ont disparu. Approvisionner le cerveau en dopamine est donc un moyen de lutter contre les symptômes dus à la maladie de Parkinson – le problème étant qu'au bout d'un certain temps, les effets de la molécule s'évanouissent. Les lapins de Carlsson comme les malades de *L'Éveil* retournent à leur état d'immobilité.

Cette difficulté persiste de nos jours. Si vous donnez

.....

un comprimé de Sinemet, qui contient de la lévodopa, le patient va « fondre » en cinq ou dix minutes : il va pouvoir se remettre à bouger, à se déplacer, et son visage va redevenir expressif. Mais, au bout d'un moment, la molécule commence à cesser d'agir. Il est possible d'en reprendre, mais à terme le médicament perd de son efficacité : les récepteurs neuronaux au médicament prennent un coup à chaque comprimé, et au bout de cinq, six, sept ans, leur physiologie se détériore. Les patients ne se sentent bien que durant une courte période, et durant celle-ci ils seront victimes de dyskinésies, c'est-à-dire de mouvements anormaux et incontrôlables (que les malades préfèrent toutefois à la sensation d'être enfermés dans un bloc de béton).

La situation est donc la suivante : nous disposons d'un traitement médicamenteux pour atténuer les symptômes, un traitement à ce point fondamental qu'une personne qui n'y répond pas ne peut être diagnostiquée comme souffrant de maladie de Parkinson idiopathique. Mais ce médicament a des effets secondaires, les dyskinésies, qui deviennent plus handicapantes que la maladie elle-même. À ce stade, les malades oscillent entre Charybde et Sylla, entre la paralysie ou la gesticulation, celle-ci pouvant de surcroît s'accompagner d'une euphorie très gênante, d'une perte de lucidité, voire d'hallucinations.

Par conséquent, une autre thérapie serait la bienvenue. Il existe ce que l'on faisait avant : les lésions chirurgicales. Autrement dit, opérer pour détruire une zone du cerveau. Nous avons pu identifier, la plupart du temps par hasard,

des zones dont la destruction permettait aux gens de se sentir mieux. Par exemple, en supprimant les tremblements. Des cibles de plus en plus précises ont été repérées, dans le cas de la maladie de Parkinson comme dans d'autres, permettant de soulager les symptômes. Toute cette partie de la thérapeutique a fortement diminué à partir du moment où l'on a découvert le rôle de la dopamine. Elle présentait certes un avantage : quand elle fonctionne, le traitement est durable. Mais le problème est bien évidemment que quand elle ne marche pas, non seulement le patient ne reçoit pas le bénéfice attendu, mais il peut subir des conséquences graves si la lésion n'est pas celle qu'il fallait. La chirurgie présente l'inconvénient d'être très risquée.

C. La stimulation cérébrale profonde

Nous en étions donc là en 1987 : soit le traitement médicamenteux, soit le traitement chirurgical, tous deux avec leurs inconvénients. Dans cette situation, le praticien est aux aguets pour voir s'il n'y aurait pas quelque chose d'intéressant qui pourrait constituer une piste. J'étais ainsi en train de faire une thalamotomie, autrement dit une destruction du thalamus chez un patient qui n'était pas atteint de la maladie de Parkinson, mais d'une pathologie proche, le tremblement essentiel. Pour déterminer le site de l'opération, pour éviter de faire une lésion qui serait catastrophique au mauvais endroit, nous stimulons le tissu cérébral à basse fréquence, c'est-à-dire à 30-50 Hz environ. Cette stimulation nous sert à savoir si la zone que nous stimulons est la bonne. En effet, l'opération se fait sous anesthésie locale, pour qu'on puisse constater les effets de ce que nous sommes en train de faire et que le malade

.....

nous dise ce qu'il ressent. Donc si vous stimulez une zone et que cela engendre des fourmillements, vous n'êtes pas au bon endroit, vous êtes dans une région qui dirige la sensibilité. Si au contraire vous avez une crispation de la joue, de la main, vous n'êtes pas non plus au bon endroit, vous avez touché une zone motrice. Le neurochirurgien procède ainsi, par essai et erreur, jusqu'à ce qu'il trouve l'endroit qui ne déclenche aucune de ces deux réactions, et qui – normalement – doit donc être celui qu'il cherche. Il fait alors, petit à petit, une lésion, jusqu'au moment où l'on voit que le tremblement du malade, qui n'est pas anesthésié, cesse.

Ce dont je me suis alors rendu compte, c'est que lorsque la fréquence de stimulation dépasse les 80 Hz, se produit l'inverse de ce qu'on attend : normalement, une stimulation électrique excite ; là, elle inhibe. L'effet d'une stimulation à haute fréquence est donc le contraire de celui d'une stimulation à basse fréquence. Une stimulation à haute fréquence produit quelque chose de semblable à une lésion, au lieu d'exciter. Nous avons alors commencé à stimuler à haute fréquence les zones que nous voulions cibler, au lieu de les détruire au moyen de lésions.

La stimulation cérébrale profonde est donc née de cette façon, un peu par hasard, quand on s'est rendu compte des effets inattendus de la stimulation électrique, que nous utilisions pour autre chose, quand celle-ci dépassait une certaine fréquence.

Je voudrais à ce stade faire une parenthèse, qui ne sera

.....

probablement pas politiquement correcte : si nous avions été en 2017, on ne m'aurait jamais laissé faire ce que j'ai fait à l'époque. L'ANSM ne nous aurait pas donné l'autorisation d'utiliser la stimulation à haute fréquence. Elle aurait d'abord fait valoir que nous ne connaissons pas son mécanisme, la base physiologique qui fait que la stimulation haute fréquence produit l'effet que nous voyons – ce qui était vrai, par ailleurs, et le reste encore aujourd'hui. Elle nous aurait demandé si nous étions sûrs que cela n'aurait pas des effets indésirables à long terme. Or ce n'est que maintenant, trente ans après, que nous pouvons savoir que cela n'est pas le cas. À l'époque, nous n'aurions jamais pu présenter un protocole de recherche clinique qui puisse passer les exigences actuelles. C'est important de le souligner, car cela devient un vrai problème. Les réquisits sont si importants que je suis sûr que l'on passe ou que l'on passera à côté de plusieurs possibilités de faire avancer les choses.

À partir de notre découverte des effets de la stimulation cérébrale à haute fréquence, nous avons donc mis au point avec Medtronic des stimulateurs fonctionnant en continu. Il y a quelques années, le chiffre était de 150 000 malades opérés dans le monde, et celui-ci va augmenter très rapidement. Je vais tous les ans en Chine, et chaque service que je vois me montre les 500 malades qu'ils ont opérés depuis la dernière fois. Ils vont très vite, et font en plus de l'excellent travail.

II - COMMENT ARRÊTER LA PROGRESSION DE LA MALADIE DE PARKINSON CHEZ LE PATIENT ?

L'histoire, malheureusement, ne s'arrête pas là. Car même si la stimulation cérébrale profonde présente des avantages relativement aux autres techniques en matière d'effets secondaires, elle n'arrête cependant pas la maladie. Il suffit ainsi d'arrêter la stimulation ne serait-ce que quelques instants pour que le malade soit à nouveau bloqué. Il peut même se retrouver dans un état pire qu'auparavant, parce que pendant tout le temps où il a été stimulé, la maladie ne s'est pas arrêtée de progresser. La neurodégénérescence continue donc, et attaquera d'autres systèmes malgré la stimulation cérébrale profonde, jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de faire grand-chose.

Il faudrait donc trouver quelque chose qui non seulement bloque les symptômes de la maladie, mais qui la ralentisse. Or pour le moment, il n'y a rien. Un patient qui prend pendant trente ans des médicaments et qui ensuite arrête se retrouve dans le même état que celui qui n'a rien pris et a vu sa maladie évoluer. Pareil pour la stimulation cérébrale profonde, même si on peut constater chez certains une légère amélioration, mais loin d'être suffisante.

A. L'échec des cellules-souches et les promesses de la thérapie génique

Pendant quelques années, les greffes de cellules souches ont constitué un immense espoir. Mais l'échec a été massif. La thérapie génique semble plus prometteuse. Il s'agit

d'injecter dans des cellules des gènes « médicaments », par exemple ceux qui codent pour les trois enzymes responsables de la synthèse de la dopamine. Les cellules vont alors se transformer en cellules dopaminergiques. Cette solution est particulièrement élégante, mais elle est très complexe à mettre en œuvre. Plusieurs centres existent en France, par exemple celui de Créteil dirigé par Stéphane Palfi, et les résultats sont encourageants.

B. La neuroprotection par infrarouges

La piste que nous suivons, à Clinatéc, est différente. Là encore, nous l'avons empruntée de manière un peu fortuite au départ. À l'époque, l'Australien John Mitrofanis était venu travailler avec nous à Grenoble. Nous essayions alors de voir si la stimulation à haute fréquence pouvait être neuroprotectrice – parce que c'est bien de cela qu'il s'agit : les cellules sont en train de mourir, en raison d'un processus que nous ne connaissons pas, et interférer avec ce processus serait particulièrement bénéfique. Or John Mitrofanis avait dans son équipe un postdoc qui travaillait sur l'apoptose, c'est-à-dire la mort programmée des cellules. Nous nous sommes alors intéressés à un phénomène qui est biologiquement lié, à savoir les phénomènes de régénérescence, comme quand on coupe la patte d'une salamandre et qu'elle repousse. On connaît mal ce phénomène, mais nous nous sommes dit qu'il pourrait peut-être être utile pour nos recherches.

Nous nous sommes donc intéressés à cette littérature, notamment à celle, dont il faut néanmoins reconnaître qu'elle n'est pas toujours d'excellente qualité, portant

sur l'apport du soleil et de la lumière à la guérison des lésions. Certains scientifiques ont ainsi montré que la lumière, et en particulier certaines longueurs d'onde, dans le rouge ou l'infrarouge, apportent une certaine amélioration. Cela nous a donné de bonnes raisons de faire des essais d'illumination avec des longueurs d'onde proches des infrarouges, aux alentours de 600 à 800 nanomètres. L'intérêt de cette technique est que les infrarouges pénètrent les tissus biologiques. Alors que les autres rayons lumineux sont très rapidement bloqués sous la peau, on peut, avec les infrarouges, descendre jusqu'à quinze millimètres. Nous avons fait des tests avec des souris, qui ont une peau et un crâne très fins. Nous les avons rendues parkinsoniennes en leur injectant du MTPT qui ressemble à la roténone des pesticides. Et on s'est aperçu que celles qui étaient aussi irradiées aux infrarouges grâce à une lampe vivaient normalement, alors que les autres devenaient parkinsoniennes. Nous avons réitéré l'expérience sur des rats, le problème étant que, puisque l'épaisseur du crâne et des tissus est plus importante, il faut amener les infrarouges à proximité de la zone que l'on souhaite irradier. On a donc essayé l'implantation d'une fibre, ce qui a fonctionné. Nous faisons aussi des essais sur des animaux où la distance à franchir est encore plus grande, à savoir les singes. Là aussi, il faut utiliser une fibre, mais celle-ci doit en plus être collée à un petit laser, qui doit être alimenté, et il faut en outre fabriquer une espèce de petit illuminateur implantable. C'est beaucoup plus difficile à faire qu'à dire, et c'est ce que nous faisons actuellement à Clinatéc. Nous collaborons avec des ingénieurs spécialisés dans la lumière, avec des neurochirurgiens, et nous avons

fait un modèle réduit d'implant à destination de l'homme que nous avons testé chez des singes avec une amélioration considérable de la protection relativement au toxique.

Nous croyons que nous disposons d'assez d'éléments pour faire une expérimentation sur l'être humain. Nous sommes en train d'écrire le protocole – ce qui est beaucoup plus long que de fabriquer les implants, les lasers et de faire les manipulations. Si les choses ne se déroulent pas trop mal, nous devrions pouvoir opérer les premiers malades à l'automne de cette année.

Ces malades seront très différents de ceux qui reçoivent la stimulation cérébrale profonde. Ces derniers sont des malades à un stade avancé, et pour lesquels la dopamine ne fonctionne plus. On ne passe à la stimulation cérébrale profonde, qui présente quand même un risque chirurgical, que quand les bénéfices de la thérapie médicamenteuse disparaissent.

Ici, à l'inverse, il s'agit de protéger. Par conséquent, il est plus logique d'intervenir au tout début de la maladie, sur des personnes qui viennent de recevoir le diagnostic de maladie de Parkinson. Cela ne va pas sans poser des problèmes d'ordre éthique. Est-il pertinent d'opérer des personnes qui, si cela se trouve, vivront très longtemps, et très bien, avec la thérapie médicamenteuse ? Faut-il opérer des gens qui ne sont pas encore vraiment malades pour les empêcher de le devenir ? De plus, il est facile de voir quand la L-dopa fonctionne ou non : entre un patient ralenti, bloqué, et un patient qui peut se déplacer normalement,

.....

la différence est nette et facilement observable. Pas besoin de tests et d'appareils lourds et compliqués pour cela. Mais quand vous avez un malade qui commence à écrire un tout petit peu moins bien ou, encore plus compliqué, qui se plaint seulement d'être un peu fatigué, ce qui est très subjectif et difficilement mesurable, il n'est pas aisé de déterminer si ces symptômes qui sont à peine présents se sont améliorés. Toutefois, dans le cas de la maladie de Parkinson, quand les premiers symptômes apparaissent, 50 à 70 % du stock de cellules dopaminergiques du patient a déjà été détruit. Et on sait que le patient perdra de 10 à 12 % de ce qu'il lui reste tous les ans. Il nous est donc possible de comparer au PET Scan l'état du patient à l'entrée du traitement et pendant celui-ci – l'un des inconvénients de ce procédé étant que le PET Scan n'est pas inoffensif et que nous ne pouvons en faire qu'un ou deux par an sur une personne. Notre protocole consistera alors, après avoir bien entendu expliqué l'expérimentation aux patients, à faire un PET Scan en vue de confirmer le diagnostic, à les suivre pendant trois ans, et à voir au bout de ces trois ans comment le groupe traité a évolué par rapport au groupe non traité qui lui doit continuer à dégénérer. Cependant, afin de ne pas laisser sans rien faire ce second groupe, nous allons, procéder de la sorte : après avoir commencé en séparant les deux groupes, le second groupe sera aussi exposé à l'irradiation, mais au bout d'un an, ce qui nous permettra de voir s'il évolue en parallèle avec le premier.

DÉBAT AVEC LA SALLE

Dominique Lecourt¹ : *À plusieurs reprises, vous avez dit que « maintenant, ce ne serait peut-être plus possible ». J'aimerais que vous développiez un peu cette idée, d'autant plus que vous parlez devant certains membres du Comité consultatif national d'éthique...*

Alim-Louis Benabid : Oui, ce n'était pas totalement innocent... Mais je ne souhaite pas être bêtement critique. Quand j'étais beaucoup plus jeune, une de mes thèses portait sur la pression intracrânienne. Il y avait beaucoup de travaux sur les êtres humains afin de mesurer cette pression et de calculer les débits de production de liquide céphalo-rachidien. L'habitude était de faire ces mesures sur des malades porteurs d'un glioblastome au dernier stade. Cette personne étant de toute façon condamnée, autant valait-il faire de la recherche. Ce serait inacceptable de nos jours, et il est vrai qu'il vaut mieux éviter ça. Les choses ont évolué, et loin de moi l'idée qu'on peut faire n'importe quoi, qu'il ne faut pas prendre de précautions, et que

1. Professeur émérite de philosophie à l'Université Paris Diderot, fondateur et directeur honoraire du Centre Georges Canguilhem (Université Paris Diderot), ancien président du comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'Institut de recherche pour le développement, ancien Recteur d'Académie, Directeur général de l'Institut Diderot.

.....

l'éthique n'est qu'un exercice intellectuel. On ne peut pas exposer quelqu'un à un risque qui n'est pas raisonnable, voire à un risque qu'il faut à tout prix éviter. Mais à trop suivre cette pente, la seule façon de ne pas prendre de risque sera de ne rien faire – et là, on rencontre bien évidemment un problème. Il faut trouver la bonne mesure. Il existe la possibilité d'agir en mode compassionnel, en état d'urgence médicale : on ne sait pas quoi faire, mais on ne peut pas laisser la personne dans cet état sans rien faire, donc le praticien prend la responsabilité de tenter telle ou telle intervention. Je me souviens par exemple avoir fait une stimulation cérébrale profonde sur une petite fille de cinq ans atteinte d'épilepsie. L'intervention a fonctionné ; nous n'aurions probablement pas eu l'autorisation de la faire si nous étions passés par le canal habituel.

Il faut, tout en étant raisonné, éviter une éthique de salon. Il s'agit d'être utile au malade, et éventuellement de lui permettre de prendre un risque – mais seulement si cela peut améliorer son état. La disparition de la notion d'essais avec et sans bénéfice individuel direct est ainsi une bonne chose. On peut faire les choses quand on espère quand même un bénéfice direct. Quoique ce ne soit pas encore tout à fait le cas : pour le protocole que nous sommes en train de rédiger relativement à la thérapie par infrarouge, les experts que nous consultons enlèvent tout ce qui fait croire qu'il y aura un bénéfice. Or je veux bien faire un essai de tolérance, de sécurité, mais l'objectif secondaire, c'est quand même de regarder si l'intervention améliore l'état du patient, auquel cas on passe à un autre type d'essais pour creuser.

.....

On ne peut se passer de recherche clinique. Les malades en ont besoin, et nous ne savons pas faire autrement : les expériences numériques, ça marche pour simuler une explosion nucléaire au milieu du Sahara, mais pas vraiment en médecine. Il faut trouver une façon de faire qui soit jouable, qui soit utile et saine, et qui permette de progresser. Pour l'essai clinique sur le BCI, qu'on a fini par obtenir, j'étais allé voir l'ANSM pour leur demander de m'accompagner dans cette démarche, de nous orienter et d'évaluer au fur et à mesure notre travail. La réponse a été non : vous nous envoyez un document, et nous l'acceptons ou pas. Cela ne nous a pas aidés.

Le sentiment que j'ai en tant qu'expérimentateur en fin de carrière, c'est que l'importance accordée à la protection n'est, en fin de compte, pas vraiment dirigée vers le malade : ce n'est pas lui, en fait, qu'on protège, mais les hôpitaux et les assurances ; à un deuxième niveau, le ministère de la Santé ; enfin, la société, parce que s'il n'y a pas de complication, et bien, nous n'aurons pas mauvaise conscience, sauf si le malade meurt.

Ali Benmakhlouf² : *J'ai coordonné en 2013 au CCNE, avec Marie-Germaine Bousser, un avis portant sur la neuro-amélioration, mais pour personnes non malades. Nous nous étions bien entendu penchés sur vos travaux*

.....

2. Professeur de philosophie arabe et de philosophie de la logique à l'Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, à Sciences Po Paris et à l'Université libre de Bruxelles. Ancien président du comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'Institut de recherche pour le développement et ancien vice-président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE).

.....

et sur la stimulation cérébrale profonde. J'aurais deux questions à vous poser. Premièrement, où en sont les études visant à étendre cette technique à des douleurs rebelles, des épilepsies rebelles, voire à des problèmes comme l'agressivité, la boulimie ou l'anorexie mentale ? Deuxièmement, nous avons été étonnés du résultat d'une étude américaine de 2011 qui indiquait que la stimulation cérébrale profonde était bien vue par plus de 50 % des neuro-chirurgiens américains, sur un ensemble de 300 d'entre eux, concernant la neuro-amélioration sans pathologie majeure. Nous avons été surpris de ce fort résultat concernant la possibilité d'utiliser la stimulation cérébrale profonde pour une question de convenance.

Alim-Louis Benabid : La question de l'extension de la stimulation cérébrale profonde au-delà de la maladie de Parkinson se pose, en effet. Une trentaine d'indications, à peu près, sont acceptées, en voie d'être acceptées, ou en train d'être étudiées. La question du remboursement vient compliquer les choses : décréter qu'une technique est encore expérimentale peut s'expliquer par la volonté de ne pas avoir à la rembourser. De plus, l'extension pourrait peut-être se faire plus rapidement si l'obtention des autorisations était plus aisée à obtenir. Souvent, quand il n'y a pas un gros besoin derrière, on est tenté de se dire qu'on ne va pas pendant deux ans faire une course d'obstacles pour demander des autorisations qui ne seront peut-être pas accordées.

Vous avez parlé de l'épilepsie. Je pensais que nous aurions un résultat spectaculaire, comme pour la maladie de

.....

Parkinson. Malheureusement, ce n'est pas le cas. Ça l'est parfois, mais dans d'autres situations, non. Nous faisons aussi chez nous des opérations contre l'obésité. Ça marche bien, mais, pour répondre aussi à votre second point sur la convenance, il ne s'agit pas du tout de permettre à quelqu'un de manger tout ce qu'il veut sans problèmes : nous traitons des obésités malignes, incontrôlables, auxquelles il faut apporter une solution.

Nous ne cherchons donc pas à répondre à n'importe quelle demande, en particulier en Europe où, à la différence des États-Unis, notre revenu ne dépend pas étroitement de nos interventions. Je peux passer 18 heures sur un malade : quand je dis ça à des Américains, ils sont étonnés, car eux ne peuvent pas se permettre de passer autant de temps sur un malade s'ils veulent être bien rémunérés.

Un autre domaine d'extension est la psychochirurgie. J'avais contacté le comité consultatif national d'éthique en disant que la psychochirurgie avait été mise au banc, ce qui est tout à fait appréciable, mais qu'il faudrait reconsidérer la question dans certains cas, dans la mesure où la stimulation cérébrale profonde a l'immense avantage d'être réversible. Nous avons eu ainsi l'autorisation de traiter les TOC par stimulation cérébrale profonde.

Maintenant, au-delà du traitement des symptômes, de la volonté de ralentir les maladies, qu'en est-il de l'augmentation ? Peut-on aussi traiter des malades qui n'ont pas de symptômes ? Mon attitude a un peu évolué. Au départ, je pensais qu'il ne fallait absolument pas faire ça. Parce que si

on libéralise les choses, on ne sait pas ce qui peut se passer. Le mieux est donc de ne pas faire. Mais qu'est-ce que c'est, ne pas avoir de symptôme ? Mon maître me disait qu'un être humain est un malade en puissance, et que tout malade a sûrement quelque chose de neurochirurgical... C'était orienté, et surtout, c'était quelqu'un qui avait beaucoup d'humour et de très éthique. Donc, sans aller jusque-là, il me semble néanmoins qu'il faut se poser la question. Pour ma part, je n'ai jamais eu beaucoup de mémoire, et ce que j'ai, je suis en train de le perdre, à un rythme qui m'effraie un peu. Ce n'est pas le cas de tous ceux qui vieillissent. Mon père est mort à 89 ans, et il n'avait pas oublié la poésie française ou les dates historiques qu'il avait apprises dans sa jeunesse. Il s'agit donc d'une perte de mémoire, ce qu'on nomme en anglais le *mild cognitive impairment*, afin de le distinguer d'avec la maladie d'Alzheimer. Ce n'en est pas moins très gênant. Si on peut améliorer ça, s'agit-il alors d'augmentation ? N'est-ce pas plutôt de la prévention, ou le traitement d'un état qui n'est pas considéré officiellement comme pathologique ? J'aurais donc tendance à être pour des interventions de ce type, d'autant plus qu'ici le cas est assez simple, à condition d'avoir des critères très précis, et de faire des choses dont on sait qu'elles fonctionnent.

Qu'en est-il de l'intelligence ? Tout le monde avoue volontiers qu'il n'a pas de mémoire, mais pas qu'il est moins intelligent, et qu'il l'est de moins en moins... En quoi serait-ce un problème si on trouvait un endroit qui rend plus intelligent si on le stimulait ? Je crois que l'un des grands problèmes, fondamentalement, c'est en fait qu'on a surtout peur que celui d'à côté devienne plus intelligent

que soi grâce à ça. Ça, ce n'est pas tolérable. La question, encore une fois, est celle de l'usage que l'on peut faire de cette technique si elle apparaît un jour. S'il s'agit d'aggraver la compétition entre les individus, de permettre à certains de devenir des oppresseurs, ce n'est pas acceptable. Mais les choses devront-elles nécessairement se produire de cette façon ? Il ne faut certainement pas creuser les inégalités, il y en a déjà bien assez. Mais la question à se poser, en premier lieu, est de savoir si la personne dont on augmente les capacités n'a pas vu celles-ci diminuer dans un premier temps, ce qui rend l'intervention beaucoup plus acceptable. Il en va comme pour les yeux : personne ne s'offusque du fait que des lunettes ou une opération permettent de rétablir la vue du voisin. Mais si ces techniques renforçaient les inégalités et la sélection entre les individus, elles n'iraient plus de soi.

Jean Gayon ³ : *Vous avez dit que même si la stimulation cérébrale profonde est efficace, nous ne savons pas comment elle marche. Mais, en général, il vaut mieux dire ça quand on veut des crédits que de dire qu'on a bien compris quelque chose et qu'on veut en savoir plus. Je ne vous crois donc qu'à moitié, d'autant plus que vers la fin de votre exposé, vous avez avancé, me semble-t-il, des éléments d'explication : la dopamine, ou des îlots de neurones à inhiber. J'ai donc l'impression qu'il existe quand même des schémas explicatifs, d'où ma question : pourriez-vous*

3. Professeur de philosophie et d'histoire des sciences à l'Université Paris-1 Panthéon-Sorbonne, membre senior de l'Institut Universitaire de France (1984 et 2010) et directeur de l'Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (Paris).

.....

préciser ce que l'on sait expliquer et ce que l'on ne peut pas expliquer ? J'ai du mal à imaginer qu'on ne connaisse absolument rien du tout. Même si on ne peut aller jusqu'à une explication moléculaire exhaustive comme on le veut aujourd'hui dans les programmes de recherche, il me semble tout de même que l'on comprend certaines choses.

Alim-Louis Benabid : Bien entendu, vous avez raison, nous comprenons tout de même un certain nombre de choses. Par exemple au sujet des infrarouges, je n'ai pas détaillé, mais nous savons assez bien comment ça marche. Sans entrer dans les détails, l'idée est que les photons, qui transportent l'énergie, transfèrent l'énergie quand ils percutent une certaine molécule. Or il existe dans le cerveau des photo-accepteurs, en particulier le cytochrome c oxidase, un enzyme très banal, qui peut capter cette énergie et l'introduire dans une chaîne de mécanismes biologiques, la chaîne de transport des électrons, qui se termine par une production d'adénosine triphosphate – le fioul des cellules. On comprend donc assez bien par quel mécanisme un photon, notamment infrarouge, peut améliorer la cellule. Maintenant, cela fonctionnera-t-il chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ? On le saura, je l'espère, ce Noël. Peut-être cela fonctionnera-t-il aussi pour Alzheimer, mais c'est très loin d'être sûr, car malgré quelques similitudes, la maladie touche le cerveau de façon beaucoup plus étendue, et le *primum movens* est différent.

En revanche, pour ce qui est de la stimulation cérébrale profonde, je maintiens que nous ne savons pas comment

.....

elle fonctionne : on ne comprend pas pourquoi à haute fréquence l'effet est inverse de celui que nous connaissons à basse fréquence. On sait que ça marche, on sait que ceux qui ont voulu obtenir les mêmes résultats à basse fréquence n'y sont pas arrivés, et ce n'est pas un événement surnaturel, il doit bien y avoir une raison à cela. Mais, j'ai tendance à dire, si cela fonctionne, c'est l'essentiel : utilisons cette technique.

Les patients ont une électrode implantée dans le cerveau, à dix centimètres de profondeur, avec quatre, six ou huit contacts reliés sous la peau à un stimulateur. Celui-ci ressemble beaucoup à un pacemaker, sauf que la stimulation se fait à 130 Hz.

Les stimulateurs sont maintenant rechargeables, ce qui évite d'avoir à les changer. Il s'agit d'un geste chirurgical banal, qui n'est pas très compliqué, mais autant éviter de le faire si on peut recharger la batterie sur son canapé pendant qu'on regarde la télé. Il s'agit en général de mettre une étoile, avec deux antennes qui rechargent la batterie, un peu comme une brosse à dents électrique.

Alain-Charles Masquelet⁴ : *Je voudrais revenir sur quelque chose que vous avez évoqué très rapidement, alors qu'on avait fondé de très grands espoirs dessus : les greffes de cellules fœtales. Est-ce définitivement enterré ? De plus, puisque nous avons beaucoup parlé d'éthique,*

.....

4. Professeur à l'Université Paris XIII et chirurgien orthopédiste à l'hôpital Avicenne de Bobigny, membre de l'Académie de chirurgie.

.....

j'aurais voulu avoir votre avis sur certaines pratiques, utilisées notamment pour la maladie de Parkinson, et qui consistent, parce que des essais en double aveugle sont exigés, à faire de la chirurgie placebo. On endort les malades, on utilise la stéréotaxie, on fait une incision cutanée, on va même jusqu'à abraser la table externe, et on referme sans avoir rien fait – ce qui a permis de montrer qu'en fin de compte, les injections de cellules fœtales n'avaient pas d'intérêt supérieur à l'effet placebo.

Alim-Louis Benabid : Les greffes sont, à l'heure actuelle, un échec majeur. Mais les cellules souches n'ont peut-être pas dit leur dernier mot. Concernant la pratique que vous avez évoquée, il faut rappeler que les expériences en double aveugle sont inévitables. Pourquoi ? Parce que le malade et le chirurgien ont toujours envie que le traitement marche. Ils sont donc biaisés, même avec la meilleure volonté. De nombreuses études le montrent. Il faut donc que le médecin comme le malade ne sache pas si celui-ci est en train de recevoir le traitement à évaluer.

Le problème est, premièrement, que cette exigence devient un peu un prétexte pour bâtir des essais cliniques coûteux, en particulier aux États-Unis. Un essai clinique sur les greffes de cellules souches, par exemple, avec 300 malades contre 300 témoins, quand vous additionnez les sommes, cela peut vous permettre de faire vivre tout un département de neurologie avec infirmières, internes, etc. pendant dix ans. Ensuite, l'exigence d'être irréprochable sur le plan épistémologique aboutit en effet à des gestes qui, selon moi, ne sont plus éthiques : faire un trou puis

.....

recoudre, et ne pas dire au malade si on l'a opéré ou non me semble aller trop loin, même si peut-être cela peut être justifié dans certaines circonstances exceptionnelles.

Je voudrais enfin préciser que l'évaluation d'une méthode thérapeutique ne doit pas se limiter aux protocoles de recherche. Prenons le cas de la chirurgie : il faut aussi se demander ce que donnera telle ou telle méthode si elle devient largement diffusée, utilisée par un grand nombre de chirurgiens qui s'en serviront à leur façon, qui n'auront peut-être pas tous les mêmes facilités, les mêmes conditions, etc. Il faut ainsi se demander si la technique est suffisamment robuste pour pouvoir être appliquée à grande échelle en gardant un taux d'efficacité justifiant que la Sécurité sociale la finance.

Claude Dreux ⁵ : *À l'Académie de médecine, je travaille essentiellement sur la question de la prévention et du dépistage précoce des maladies. À ce titre, je voulais vous demander s'il existe une possibilité de dépister de manière précoce la maladie de Parkinson, notamment pour déterminer les cas qui pourront être traités utilement au moyen de l'implantation d'électrodes, et ceux qui ne le pourront pas.*

Alim-Louis Benabid : La stimulation avec des électrodes

.....

5. Professeur émérite de l'Université Paris-Descartes, Doyen honoraire de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris-Descartes, chef de service honoraire de l'Hôpital Saint Louis (Paris), membre et ancien président de l'Académie nationale de Pharmacie, membre de l'Académie nationale de Médecine, président honoraire du Cespharm.

.....

ne doit pas être proposée au commencement. Il ne faut pas non plus attendre que le malade soit complètement usé par la maladie. Le moment opportun est celui où le malade dit que le traitement médicamenteux, jusqu'ici satisfaisant, ne lui permet plus de mener une vie normale, et notamment qu'il va devoir s'arrêter de travailler. C'est à peu près le critère que nous avons retenu à Grenoble. Parce qu'après s'être arrêtés de travailler, les malades, même si la chirurgie de stimulation se montre très efficace, et elle l'est très souvent, ne reprennent jamais leur activité. Ils ont perdu un certain nombre d'habitudes, en ont acquis d'autres, et il leur est impossible de recommencer à travailler. Mais s'il s'agit de quelqu'un qui est encore en activité, alors l'intervention lui permettra de continuer. Dans ce cadre, détecter plus tôt ne présente pas d'intérêt, puisque de toute manière, on attend cinq, six ans, avant d'intervenir.

En revanche, pour les infrarouges, nous cherchons à opérer les gens le plus tôt possible. Comme je l'ai dit, cela ne va pas sans poser de problèmes éthiques, et je ne suis pas sûr qu'on nous laissera faire ça aussi facilement. On nous imposera probablement un certain nombre de critères. Dans l'absolu, les infrarouges appellent une intervention précoce, avant même l'apparition des symptômes, éventuellement. Mais cela demande de faire un PET Scan, or nous n'allons pas faire des PET Scans à toute la population, donc il faut quand même un minimum de symptômes. De plus, détecter de façon précoce la maladie de Parkinson ne représente pas le même enjeu que pour le cancer. Premièrement, parce qu'on n'en meurt

pas, et, deuxièmement, parce que, dans le cas du cancer plus on le détecte tôt, plus on a de chances de le guérir, tandis que la maladie de Parkinson, comme je l'ai dit, ne se guérit pas. Ainsi, quand le diagnostic de Parkinson est posé, et que le patient demande quand il faut commencer le traitement, je réponds en général que c'est quand il le souhaite – autrement dit, en fonction de son confort, parce que le traitement médicamenteux, comme je l'ai dit, ne change rien à l'évolution de la maladie. Ce qui compte, en revanche, c'est, quand la question se pose, d'être capable de poser un diagnostic sûr, plutôt que de dire que ce n'est pas sûr et qu'il faut revenir dans un an.

Dominique Leglu ⁶ : *Je voudrais compléter la question précédente en vous demandant ce qu'il en est sur le plan génétique. Une amie généticienne me disait que les recherches faites sur le génome ces derniers temps n'ont pas donné grand-chose concernant la maladie de Parkinson. Pensez-vous que cela évoluera, qu'il y aura des avancées dans ce domaine-là qui permettront de faire un meilleur diagnostic, plus précoce, ou cela est-il voué à l'échec ?*

Alim-Louis Benabid : La génétique est certainement très importante. Mais, en effet, les liens entre génome et maladie de Parkinson sont pour l'instant peu éclairants. À ma connaissance, une vingtaine ou moins de gènes ont actuellement été mis en rapport avec la maladie de Parkinson. Mais si l'on prend l'ensemble des parkinsoniens pour les soumettre à un test de dépistage (ce qui n'a pas

6. Directrice des rédactions de Sciences et Avenir et de La Recherche.

.....

encore été fait de manière systématique), entre 5 et 10 % d'entre eux seulement auront un de ces gènes. En revanche, on sait que certains gènes vont faire que la maladie évoluera beaucoup plus rapidement.

Il y a donc encore beaucoup de recherches à faire, ce qui nous complique la tâche : pour le protocole que je suis en train de bâtir, certains neurologues me demandent de faire de la stratification génétique, de répartir les sujets en fonction de tel ou tel gène. Cela complique le protocole, ne serait-ce que pour trouver un nombre suffisant de sujets.

Cela dit, la génétique avance à très grands pas. L'un des deux fondateurs de Google, Sergey Brin, a le gène LRRK 2, comme sa mère, ce qui en fait un sujet à risque pour la maladie de Parkinson. Il investit donc beaucoup dans la recherche contre cette maladie, et finance le *Breakthrough Prize in Life Science* qui m'a été décerné en 2015 pour la stimulation cérébrale profonde. Sa femme, Anne Wojcicki, est la fondatrice de 23andMe, et elle travaille sur ces gènes-là, en plus d'avoir fait en sorte que le décodage d'un génome coûte maintenant quelque chose comme sept euros. Mais comme je le disais, à la différence du cancer, découvrir de façon la plus précoce la maladie de Parkinson n'est pas nécessairement intéressant, puisqu'elle n'est pas en soi mortelle et qu'on ne sait pas prévenir son développement. Pour l'instant, cela peut surtout avoir un intérêt pour nos protocoles de recherche : nous n'allons probablement pas implanter quelqu'un dont on sait que la maladie évoluera à toute vitesse, ce qui nous empêcherait de juger de l'efficacité du traitement.

Philippe Fourny⁷ : *En tant que représentant des orthoprothésistes, ma question porte sur la restauration de la commande par le cerveau : vous avez annoncé un protocole chirurgical majeur le 21 juin et je voudrais savoir, d'une part, si on est juste dans la compensation du handicap, la myoélectrique, des choses assez préhistoriques, ou autre chose ? D'autre part, l'université Johns Hopkins a fait en 2014 des essais sur la restauration du système nerveux périphérique en rétablissant, je crois, vingt-sept fonctions pour le membre supérieur. C'est différent du système nerveux central, mais je voudrais savoir ce que vous pensez de ces travaux qui, s'ils ne sont pas concurrents, sont, tout au moins, concomitants.*

Alim-Louis Benabid : À Clinatec, nous discutons de notre stratégie et certains estiment que celle que nous avons adoptée n'est peut-être pas la meilleure, et qu'il vaudrait peut-être mieux travailler, comme vous le dites, pour réhabiliter un bras, une jambe, etc. La réponse que je donne depuis le début, et que partagent un certain nombre de personnes, est de dire que Clinatec n'a pas vocation à faire ce que d'autres font déjà. Or comme vous l'avez dit, des équipes s'occupent déjà du membre supérieur, notamment aux États-Unis, d'autant plus qu'ils ont des cas de blessures de guerre à traiter ces dernières années.

Par ailleurs, il est illusoire de penser que les travaux d'une équipe pourront amener une solution globale à un problème relativement large. Donc il n'y a pas de compétition entre

7. Délégué général de l'Union Française des Orthoprothésistes.

.....

les différentes équipes, mais une pluralité de travaux que je trouve tout à fait appréciable, ne serait-ce que parce qu'elle banalise notre démarche : face à l'accusation d'être les fourriers du transhumanisme, on voit que finalement ce que nous faisons est déjà devenu assez banal.

Il est possible que l'exosquelette tel que nous sommes en train de le développer soit un cul-de-sac. Mais nous aurons de toute façon appris énormément de choses qui ne correspondent pas du tout à ce que nous croyions sur le cerveau. Nous aurons fait d'incroyables progrès. La façon dont nous décodons l'activité cérébrale des malades et donc nous concevons leur apprentissage de l'exosquelette a complètement changé par rapport à il y a cinq ans. Et, pour revenir à la question de notre rapport avec d'autres équipes, nous essayons par exemple de voir avec des gens de BostonDynamics, qui sont spécialisés dans la fabrication de robots, comment améliorer notre exosquelette, en particulier pour la marche en équilibre.

Bernard Granger⁸ : *Vos travaux ont amené des développements en psychiatrie. Vous en avez parlé tout à l'heure à propos des troubles obsessionnels compulsifs, et d'autres indications ont vu le jour. J'ai néanmoins l'impression, je ne sais pas si vous la confirmerez, que les développements en psychiatrie de la stimulation cérébrale profonde ne sont pas aussi importants qu'ils l'ont été pour la maladie de Parkinson. Ma deuxième question porte sur la stimulation*

.....

8. Professeur de psychiatrie à l'Université Paris Descartes et directeur de l'unité de psychiatrie ambulatoire de l'hôpital Tarnier, co-fondateur de Mouvement de Défense de l'Hôpital Public (MDHP).

.....

cérébrale non pas profonde, mais superficielle. Vous savez que se développent tout un tas de techniques consistant à stimuler le tissu cérébral cortical, et même maintenant de manière un peu plus profonde, mais la stimulation reste extérieure et ne demande pas l'intervention du neurochirurgien. Je voudrais savoir si ces méthodes de stimulation cérébrale superficielle vous intéressent, et ce que vous en pensez en particulier concernant leur application en psychiatrie.

Alim-Louis Benabid : Il y a une méfiance dans le domaine psychiatrique relativement aux neurochirurgiens : on ne sait pas trop ce qu'ils font, et surtout il y a le passif de la psychochirurgie. Bref, tout un ensemble de choses qui font que l'on n'y va pas aussi facilement que pour un parkinsonien. Pour les TOC, je me souviens que quand le CCNE avait sorti en 2002 un avis relatif à la neurochirurgie, nous avons été soutenus par des associations de malades qui disaient qu'ils y voyaient un moyen de sortir des thérapies cognitives. Dans un cas dont j'ai la vidéo, un patient avait un TOC sévère lié à une peur pathologique de la mort. Cette personne avait compulsivement besoin de toucher des objets avec la langue. Elle ne pouvait tout simplement pas prononcer la phrase : « le serpent est mort, il a été enterré dans un cercueil ». On active le stimulateur, et quelques minutes après le patient la lit et en plaisante. Or je me rappelle que ce cas avait été présenté devant le ministre de la Santé de l'époque pour montrer que la stimulation cérébrale profonde pose problème, parce qu'elle mène à de véritables changements de personnalité. J'ai été obligé de réagir : au contraire, quelqu'un qui lèche

un objet parce qu'on lui fait lire une phrase est gêné dans sa personnalité et c'est le traitement qui lui permet de la retrouver.

Pour ce qui est de la stimulation superficielle, je n'ai pas véritablement d'avis, parce que je ne l'ai pas pratiquée. Pourquoi ? Premièrement, comme je l'ai dit, parce que d'autres le font déjà. Et deuxièmement, pour des raisons pragmatiques. Tout d'abord, cette méthode n'est pas utilisable en continu. L'idée que l'on stimule le patient quinze minutes, puis qu'il revienne la semaine prochaine ne me convainc pas. Dans mon expérience, en stimulation profonde, l'arrêt du courant provoque dans les deux secondes le retour des symptômes. De plus, le fait qu'il s'agisse d'implanter les électrodes présente selon moi un avantage. Une fois que les 64 électrodes sont implantées, ça ne bouge plus, c'est séparé de l'extérieur par la peau et ça ne va pas s'infecter. Je ne suis pas partisan de la chirurgie pour la chirurgie ; je n'ai pas besoin que ça saigne. Mais, pour prendre un autre exemple, la stimulation contre la douleur au moyen de plaques conductrices sur la peau activables par un boîtier externe présente deux défauts : le patient revient assez vite parce que tout s'est déplacé, et il risque d'être affecté par un eczéma important. Enfin, et c'est peut-être le point le plus important, le fait d'avoir des électrodes implantées sous la peau évite au patient d'avoir à se poser les électrodes tous les matins, ce qui non seulement crée un risque de mauvaise manipulation, mais surtout lui rappelle tous les jours qu'il est malade. C'est même ce qui pousse certains à préférer les stimulateurs non rechargeables : ils oublient la maladie et vivent

normalement pendant cinq ans jusqu'à ce qu'ils se fassent réopérer pour changer le stimulateur, tandis que, dans l'autre cas, ils doivent recharger la batterie tous les soirs.

Patricia Benchenna ⁹ : *Dans quelle mesure tout ce que vous faites actuellement sera-t-il un jour relié aux travaux que pourraient mener des gens sous l'impulsion, par exemple, d'un Elon Musk, au sujet des interfaces machine-cerveau ? Musk affirme que ces interfaces seront nécessaires parce que nous aurons besoin d'une intelligence augmentée pour lutter contre l'intelligence artificielle toute seule. L'homme va devoir se renforcer. Que pensez-vous de ce genre d'affirmation ? Sont-elles là seulement pour obtenir des crédits ou est-ce quelque chose qui prend corps, si j'ose dire ?*

Alim-Louis Benabid : Les choses se feront si elles sont bonnes. Je crois qu'il ne faut pas taxer n'importe quoi de transhumaniste. Le travail que font des gens que je connais sur la Côte ouest est très important, et même si on ne sait pas très bien où cela va mener, il se fait dans la bonne direction. À condition que l'on évalue au fur et à mesure le bien-fondé de ces travaux, il faut les poursuivre : tous ces investissements dans l'électronique, les softwares sont très bénéfiques, ils nous permettent de faire des choses qu'on n'aurait pas faites autrement. Le fait qu'Elon Musk soit un peu provocateur ne m'effraie pas. J'ai assez foi dans la sagesse des nations, et je ne crois pas que toutes ces annonces et ces investissements dans le domaine de

9. Directrice Philanthropie et Fondation de Schneider Electric France.

.....

l'intelligence artificielle servent seulement à recevoir des crédits.

L'intelligence artificielle peut être bénéfique à condition, encore une fois, qu'elle ne soit pas employée pour permettre à certains de subordonner les autres. Il faut avoir la vigilance de demander à un moment si on est bien sûr qu'il faut faire comme cela, mais je crois qu'en général, les gens sont assez intelligents pour avoir cette démarche.

Pour ce qui est de la stimulation cérébrale profonde, il faut faire très attention à ne pas aller contre l'intérêt du malade de son propre point de vue. C'est, je crois, la règle n°1. Je me rappelle d'une malade qui avait une crampe de l'écrivain. Nous l'avions opérée, tout s'était bien passé. Mais après quelque temps, la patiente était revenue en me disant qu'il fallait enlever l'implant. Elle n'avait plus de symptômes, mais à cause du stimulateur sous la peau, son compagnon avait l'impression qu'elle avait une sorte de troisième sein, ce qu'il ne supportait pas. Relativement au symptôme médical d'origine, le stimulateur fonctionnait très bien, mais la patiente était très embêtée par ce problème, et nous l'avons retiré. Une autre patiente avait une épilepsie gélastique – une épilepsie qui donne des fous rires –, une pathologie très gênante. La stimulation cérébrale profonde peut aussi être indiquée dans ce cas, et nous lui avons donc implanté des électrodes. Là aussi, tout fonctionnait, mais au bout d'un moment la patiente est revenue nous voir en nous demandant de lui enlever le stimulateur. Pourquoi ? Parce qu'elle n'avait plus ses règles : le courant qui inhibait l'activité à l'origine de l'épilepsie perturbait aussi son cycle

menstruel. Elle a préféré avoir ses règles, et donc aussi ses crises d'épilepsie. Il faut respecter le point de vue des patients relativement à des effets sur leur vie quotidienne qui ne sont parfois pas prévisibles. Le praticien doit non seulement obtenir le consentement le plus informé possible de la part du patient, mais aussi accepter que celui-ci lui dise, en fin de compte, non, pour les raisons qui sont les siennes.

Face aux symptômes dont souffre le malade, nous disposons d'une solution, qu'on comprenne ou non le mécanisme qui se joue derrière. Sa relative innocuité est démontrée et nous la proposons quand elle semble bénéfique. Mais en dernier ressort, la seule personne qui puisse juger du bénéfice attendu, c'est le patient. L'un des avantages de la stimulation cérébrale profonde étant qu'on peut retirer le stimulateur et le remettre sans difficulté au cas où celui-changerait d'avis.



Retrouvez l'actualité de l'Institut Diderot sur
www.institutdiderot.fr

Les publications de l'Institut Diderot

Dans la même collection

- La Prospective, de demain à aujourd'hui - Nathalie Kosciusko-Morizet
- Politique de santé : répondre aux défis de demain - Claude Evin
- La réforme de la santé aux États-Unis :
quels enseignements pour l'assurance maladie française ? - Victor Rodwin
- La question du médicament - Philippe Even
- La décision en droit de santé - Didier Truchet
- Le corps ce grand oublié de la parité - Claudine Junien
- Des guerres à venir ? - Philippe Fabry

Les Carnets des Dialogues du Matin

- L'avenir de l'automobile - Louis Schweitzer
- Les nanotechnologies & l'avenir de l'homme - Etienne Klein
- L'avenir de la croissance - Bernard Stiegler
- L'avenir de la régénération cérébrale - Alain Prochiantz
- L'avenir de l'Europe - Franck Debié
- L'avenir de la cybersécurité - Nicolas Arpagian
- L'avenir de la population française - François Héran
- L'avenir de la cancérologie - François Goldwasser
- L'avenir de la prédiction - Henri Atlan
- L'avenir de l'aménagement des territoires - Jérôme Monod
- L'avenir de la démocratie - Dominique Schnapper
- L'avenir du capitalisme - Bernard Maris
- L'avenir de la dépendance - Florence Lustman
- L'avenir de l'alimentation - Marion Guillou
- L'avenir des humanités - Jean-François Pradeau
- L'avenir des villes - Thierry Paquot
- L'avenir du droit international - Monique Chemillier-Gendreau
- L'avenir de la famille - Boris Cyrulnik
- L'avenir du populisme - Dominique Reynié
- L'avenir de la puissance chinoise - Jean-Luc Domenach
- L'avenir de l'économie sociale - Jean-Claude Seys
- L'avenir de la vie privée dans la société numérique - Alex Türk

-
- L'avenir de l'hôpital public - Bernard Granger
 - L'avenir de la guerre - Henri Bentegeat & Rony Brauman
 - L'avenir de la politique industrielle française - Louis Gallois
 - L'avenir de la politique énergétique française - Pierre Papon
 - L'avenir du pétrole - Claude Mandil
 - L'avenir de l'euro et de la BCE - Henri Guaino & Denis Kessler
 - L'avenir de la propriété intellectuelle - Denis Olivennes
 - L'avenir du travail - Dominique Méda
 - L'avenir de l'anti-science - Alexandre Moatti
 - L'avenir du logement - Olivier Mitterrand
 - L'avenir de la mondialisation - Jean-Pierre Chevènement
 - L'avenir de la lutte contre la pauvreté - François Chérèque
 - L'avenir du climat - Jean Jouzel
 - L'avenir de la nouvelle Russie - Alexandre Adler
 - L'avenir de la politique - Alain Juppé
 - L'avenir des Big-Data - Kenneth Cukier & Dominique Leglu
 - L'avenir de l'organisation des Entreprises - Guillaume Poitrinal
 - L'avenir de l'enseignement du fait religieux dans l'École laïque - Régis Debray
 - L'avenir des inégalités - Hervé Le Bras
 - L'avenir de la diplomatie - Pierre Grosser
 - L'avenir des relations Franco-Russes - S.E Alexandre Orlov
 - L'avenir du Parlement - François Cornut-Gentille
 - L'avenir du terrorisme - Alain Bauer
 - L'avenir du politiquement correct - André Comte-Sponville & Dominique Lecourt
 - L'avenir de la zone euro - Michel Aglietta & Jacques Sapir
 - L'avenir du conflit entre chiite et sunnites - Anne-Clémentine Larroque
 - L'Iran et son avenir - S.E Ali Ahani
 - L'avenir de l'enseignement - François-Xavier Bellamy
 - L'avenir du travail à l'âge du numérique - Bruno Mettling
 - L'avenir de la géopolitique - Hubert Védrine
 - L'avenir des armées françaises - Vincent Desportes
 - L'avenir de la paix - Dominique de Villepin
 - L'avenir des relations franco-chinoises - S.E. Zhai Jun
 - Le défi de l'islam de France - Jean-Pierre Chevènement

Les Notes de l'Institut Diderot

- L'euthanasie, à travers le cas de Vincent Humbert - Emmanuel Halais
- Le futur de la procréation - Pascal Nouvel
- La République à l'épreuve du communautarisme - Eric Keslassy
- Proposition pour la Chine - Pierre-Louis Ménard
- L'habitat en utopie - Thierry Paquot
- Une Assemblée nationale plus représentative - Eric Keslassy

-
- Où va l'Égypte ? - Ismaïl Serageldin
 - Sur le service civique - Jean-Pierre Gualazzi
 - La recherche en France et en Allemagne - Michèle Vallenthini
 - Le fanatisme - Texte d'Alexandre Deleyre présenté par Dominique Lecourt
 - De l'antisémitisme en France - Eric Keslassy
 - Je suis Charlie. Un an après... - Patrick Autréaux
 - Attachement, trauma et résilience - Boris Cyrulnik
 - La droite est-elle prête pour 2017 ? - Alexis Feertchak
 - Réinventer le travail sans l'emploi - Ariel Kyrou
 - Crise de l'École française - Jean-Hugues Barthélémy
 - À propos du revenu universel - Alexis Feertchak & Gaspard Koenig
 - Une Assemblée nationale plus représentative- *Mandature 2017-2022* - Eric Keslassy

Les Entretiens de l'Institut Diderot

- L'avenir du progrès (actes des Entretiens 2011)
- Les 18-24 ans et l'avenir de la politique

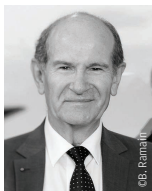
Les traitements de la maladie de Parkinson

Réinventant l'approche clinique en développant l'usage d'outils biomédicaux favorisant l'émergence de nouvelles pratiques médicales, Alim-Louis BENABID fait travailler ensemble des cliniciens et des experts en technologies avancées.

En partant d'un concept pour aller jusqu'au traitement du malade, il tente d'apporter des solutions thérapeutiques innovantes en créant des dispositifs biomédicaux nouveaux.

Les patients atteints de maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, de cancer de mauvais pronostic ou tétraplégiques en seront les premiers bénéficiaires.

Jean-Claude Seys
Président de l'Institut Diderot



Alim-Louis Benabid

Prix de l'Inventeur Européen (2016) pour ses recherches sur la maladie de Parkinson, professeur émérite de médecine expérimentale et de biophysique, ancien directeur de l'unité 318 (neurosciences précliniques) de l'INSERM, Alim-Louis BENABID est président de la startup Clinatéc.

La présente publication ne peut être vendue



ISBN 979-10-93704-40-1



ISSN 2498-1656 (en ligne)

ISSN 2272-9399 (imprimé)