



# Les Actes du 9<sup>e</sup> Congrès de la Fondation de l'Avenir

8 décembre 2015

---

**Thématique n°1 : chirurgie du cerveau**

---

# 9<sup>e</sup> Congrès Fondation de l'Avenir

Mardi 8 décembre 2015

## Sommaire

---

### LA CHIRURGIE DU CERVEAU

Panorama des projets de neurologie soutenus par la Fondation	2
« Chirurgie du cerveau : les voies de recherche pour le futur »	3
<b>Table ronde</b>	<b>5</b>
De la stimulation cérébrale profonde aux exosquelettes : où en sommes-nous ?	15
Echanges avec la salle	16





# La chirurgie du cerveau

## Panorama des projets de neurologie soutenus par la Fondation

### **Professeur Guy MAGALON, Président du conseil scientifique de la Fondation de l'Avenir**

En réponse à notre appel à projets de recherche médicale appliquée, nous recevons chaque année quelques 140 projets de recherche. Après les avoir étudiés, le conseil scientifique en retient une quarantaine pour les subventionner. A ce titre, le prochain appel à projets est prévu en début 2016. Les projets devront être envoyés avant le mois de mars.

Je termine mon mandat en décembre. J'ai eu beaucoup de plaisir à m'occuper de la Fondation. J'adhère vraiment au mot d'ordre « tous ensemble ».

Cette année, nous avons choisi le thème de la neurochirurgie. D'ailleurs, le système nerveux a représenté 23 % des projets subventionnés ces dernières années. Cette part est loin d'être négligeable.

Nous avons pris le parti d'ouvrir l'appel d'offres à la psychiatrie. La première année, nous avons reçu 12 ou 13 dossiers de recherche en psychiatrie, qui se sont avérés très intéressants. Cette année, nous nous sommes également ouverts à l'e-santé. N'hésitez donc pas à nous adresser vos projets.

Des travaux de recherche portent également sur les accidents vasculaires cérébraux et les neuro-protecteurs. Nous avons décidé d'essayer de monter des projets multicentriques dans les villes de Rouen, Montpellier et Marseille sur un projet de thérapie cellulaire aux normes GMP avec des cellules gainantes olfactives. Peut-être cela donnera-t-il des idées d'utilisation de ces cellules aux chirurgiens. Nous démarrerons sur le nerf périphérique - nerf facial et plexus brachial. Je crois beaucoup à l'évolution de la Fondation vers des projets multicentriques afin de réunir les équipes et les faire travailler ensemble. Cela devrait constituer un véritable accélérateur.



Professeur Guy Magalon



Professeur Jean Régis

## « Chirurgie du cerveau : les voies de recherche pour le futur »

### **Professeur Jean REGIS, Chef du service de neurochirurgie fonctionnelle et stéréotaxique de l'hôpital de la Timone**

Je m'efforcerai, au cours de cet exposé, de dresser un panorama de ce que pourrait être le futur en termes de voie de recherche dans le cerveau.

Le cerveau est un organe d'environ 1,4 kg rempli de cellules, de graisse, de protéines et de vaisseaux. Cet amas de cellules réalise des choses extraordinaires. Il fait que nous sommes humains, que nous avons une conscience, que nous avons de la mémoire, que nous pensons ou que nous pouvons effectuer des mouvements. Tout cela est protégé par le crâne et par une barrière hémato-méningée. Lorsque le système dysfonctionne, il est très difficile de guérir cet organe qui est certainement le plus complexe de notre organisme. S'il existe un domaine dans lequel notre ignorance est grande, c'est bien celui de la connaissance du fonctionnement du cerveau.

Du fait des risques de lésion dans le cerveau, la neurochirurgie a eu tendance à développer de nombreuses procédures d'invasivité minimale - embolisation, robotique, radiochirurgie. La réduction du nombre de procédures ouvertes engendre d'ailleurs des difficultés. Les opérateurs doivent trouver les moyens de conserver une expertise et une courbe d'apprentissage rapide, d'autant plus que les exigences des patients sont de plus en plus importantes. C'est tout l'intérêt des techniques de simulation.

Ne pouvant couvrir tout le champ des tumeurs cérébrales, j'ai choisi de me concentrer sur quelques aspects.

Dans le domaine des tumeurs malignes du cerveau, la neurochirurgie n'a réalisé que peu de progrès. Le glioblastome reste une maladie terrible qui n'offre que quelques mois de survie. Il existe des stratégies de ciblage par des cellules cancéreuses modifiées génétiquement, mais elles posent souvent des problèmes d'accès et de propagation au sein de la tumeur cible. De nouveaux travaux visent à charger des cellules souches de ces cellules tueuses pour essayer d'être plus précis. Bien que le cerveau soit l'organe le plus nourri de vaisseaux, il est très difficile d'y accéder par voie vasculaire du fait de la barrière hémato-méningée. Les stratégies qui se développent visent à contourner ce problème. Mais plutôt que de parler de chimiothérapie, je me focaliserai sur la chirurgie fonctionnelle du cerveau.

A elle seule, elle résume toutes les difficultés que nous rencontrons dans la chirurgie du cerveau. Il faut d'abord comprendre le cerveau, et nous en sommes assez loin. Nous devons comprendre comment chacune des structures du cerveau se spécialise fonctionnellement, ce qui est d'autant plus difficile que cette spécialisation n'est pas fixe. La manière dont nous définissons les maladies est certainement faussée. Elle nous contraint à une pensée rigide. Nous devons donc être prêts à redéfinir les maladies, essayer de mieux comprendre leurs mécanismes et développer des stratégies thérapeutiques plus spécifiques. Enfin, le cerveau de chaque être humain étant différent, nous devons aller vers davantage de personnalisation du patient selon sa maladie, mais aussi selon son cerveau et son fonctionnement.

Nous essayons de nous attaquer à des pathologies et des maladies - troubles du mouvement, spasticité, douleur, épilepsie, troubles du comportement, déficits perceptifs, lésions du système nerveux. Nous disposons de moyens, par exemple l'instillation de substances dans le cerveau. Nous les utilisons beaucoup dans la spasticité et la douleur. Il existe un potentiel de développement dans la délivrance de substances plus spécifiques et plus précises. Les nanotechnologies, qui sont en très grand développement, sont une importante source d'espoir. Les nanosciences sont déjà très bien développées. En revanche, les utilisations pratiques en neurochirurgie - nanomachines - en sont encore à un stade de développement.

La radiochirurgie a complètement transformé notre pratique. Elle a commencé par traiter ce que la chirurgie conventionnelle ne voulait pas faire. Aujourd'hui, 80 à 90 % des

neurinomes acoustiques sont opérés par radiochirurgie en France, et les patients peuvent retourner travailler dès le lendemain. Cela démontre à quel point notre champ de pratique évolue rapidement. La radiochirurgie intervient dans de nombreux autres domaines - malformations artério-veineuses, métastases cérébrales. Ainsi, à Marseille, 50 % des actes crâniens en neurochirurgie sont effectués en radiochirurgie. Tout cela s'effectue au bénéfice des patients. La radiochirurgie peut également être utilisée dans un certain nombre de domaines fonctionnels pour modifier des systèmes.

De nouvelles techniques de chirurgie fonctionnelle destructives apparaissent - ultrasons focalisés, termocoagulation laser, etc. Le champ des transplantations cellulaires est porteur d'énormément de promesses.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, la neurochirurgie a développé énormément de stratégies convergentes - stimulation, lésions, transplantations. Des possibilités de manipulation génétique sont également développées, et nous n'en sommes encore qu'aux prémices. En effet, nous devons encore beaucoup développer nos capacités à analyser anatomiquement et structurellement ce qu'est le cerveau.

L'interface cerveau-machine est un domaine révolutionnaire. Nous savons apprendre aux personnes quadraplégiques, en enregistrant leur activité cérébrale, à commander par la pensée leur chaise roulante ou la machine à café. Ce domaine est absolument extraordinaire.

La stimulation électrique profonde reste rudimentaire par rapport à ce que nous espérons faire. Elle est macro-stimulante et manque de rétro-contrôle et de spécificités. Cette méthode s'est développée dans les années 80 pour le tremblement essentiel. Elle a ensuite été appliquée à d'autres troubles du mouvement, par exemple la maladie de Parkinson. Aujourd'hui, elle est appliquée à de nombreuses autres pathologies. Cette méthode se raffine. Nous parvenons, avec des électrodes, à orienter la stimulation dans l'espace afin de gagner en efficacité et de diminuer les effets secondaires. Nous commençons à introduire la possibilité de modifier la stimulation en fonction de l'activité cérébrale. Des expériences menées au Canada ont même démontré qu'il était possible d'augmenter la mémoire de certains patients. Bien évidemment, cela pose question sur le plan éthique. D'ailleurs, toutes les nouvelles techniques neurochirurgicales soulèveront de nombreuses questions éthiques.

Pour le futur, nous espérons une évolution très importante des techniques de stimulation. Nos concepts sont certainement réducteurs. Il nous faudra donc les casser. Nous devons parvenir à développer des méthodes thérapeutiques qui aient une capacité d'action large dans le cerveau, ce qui n'est pas possible aujourd'hui. Il faudra redéfinir les terminologies en cassant les limites des pathologies. Nous devons développer des outils capables d'interroger le fonctionnement du cerveau en temps réel.

Le domaine des troubles du comportement est extrêmement difficile car les mécanismes qui expliquent ces troubles sont très compliqués. Plus encore qu'ailleurs, il faudra donc savoir poser des diagnostics subtils. Nous avons vraiment besoin de mieux comprendre l'anatomie du cerveau, notamment la capsule antérieure. Nous ne savons toujours quels faisceaux de cette structure expliquent l'effet thérapeutique. Parfois, nous pensons avoir trouvé une bonne idée basée sur des concepts de neurosciences, puis nous nous apercevons que les bons résultats sont liés à la stimulation d'une autre structure. Nous sommes très humbles face à la complexité du cerveau. Nous nous trompons beaucoup, mais nous progressons.

D'ailleurs, il nous faudra aborder deux problèmes particuliers : l'inversion de la pyramide des âges et l'augmentation des coûts de la médecine en général et de la neurochirurgie en particulier.

Je suis convaincu de l'intérêt qu'une communauté neurochirurgicale soit très active dans le domaine des neurosciences. La neurochirurgie sera neurosciences ou ne sera pas.

## Table ronde « La chirurgie du cerveau »

- **Professeur Stéphane Palfi**, chef du service neurochirurgie de l'hôpital Henri-Mondor ;
- **Professeur Jean-Jacques Lemaire**, chef du pôle neurochirurgie au CHU de Clermont-Ferrand ;
- **Docteur Stéphane Gaillard**, chef du service neurochirurgie à l'hôpital Foch ;
- **Docteur Raphaëlle Richieri**, praticien Hospitalier à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille ;
- **Professeur Bertrand Devaux**, chef du service neurochirurgie au centre hospitalier Sainte-Anne.



*Professeur Stéphane Palfi*



*Professeur Jean-Jacques Lemaire*



*Docteur Stéphane Gaillard*



*Docteur Raphaëlle Richieri*



*Professeur Bertrand Devaux*



*La table ronde est animée par Antoine Spire, journaliste*



### **Antoine SPIRE**

La localisation des fonctions du cerveau - motricité, parole, messages visuels, etc. - a représenté un véritable progrès. Pour autant, il reste énormément de fonctions et d'activités cérébrales que nous ne localisons pas. De quelle nature sont les progrès de la spatialisation ? Pourquoi est-ce important de savoir localiser les fonctions du cerveau ? Pourquoi ignorons-nous encore la localisation d'un grand nombre de fonctions ?

### **Professeur LEMAIRE**

Nous avons largement bénéficié des progrès de l'imagerie, notamment l'IRM, qui nous a permis de voir ce que nous ne voyions pas auparavant. L'IRM nous a permis de localiser les structures de taille relativement réduite dans le cerveau. Ce faisant, nous avons franchi une étape. Parallèlement, nous avons commencé à localiser les câbles\*. C'est la partie « tracking ». Nous voyons désormais les routes de communication. Il s'agit d'une véritable révolution.

Des fonctions purement cognitives commencent à être abordées. A la différence de la partie motrice, il s'agit d'un univers que nous ne maîtrisons pas complètement. Nous n'avons qu'une idée assez lointaine de l'organisation et du mode de fonctionnement de cette partie cognitive.

*\* terme utilisé pour désigner les connexions entre neurones et qui font l'objet de cartographie de plus en plus précises appelée connectome.*

### **Antoine SPIRE**

Les ultrasons permettent d'apprendre certaines choses concernant les fonctions de la spatialisation du cerveau.

### **Professeur DEVAUX**

Oui. Nous avons besoin, en neurochirurgie, de changer d'échelle. Il nous faut aller chercher la structure ou la fonction au plus près de sa microscopie, ce que permet l'imagerie multi-échelles. L'imagerie radiologique est à grande profondeur de pénétration, mais à faible résolution. Grâce aux ultrasons, les sources d'imagerie optique permettent de descendre plus profondément. Les chirurgiens pourront probablement en retirer des outils opératoires très intéressants.

Il existe de nombreuses techniques d'ultrasons. L'échographie doppler est intéressante car elle permet d'examiner les gros vaisseaux. A présent, nous avons besoin d'une imagerie plus fonctionnelle. L'imagerie fonctionnelle par ultrasons est une imagerie doppler. Ces techniques doppler sont utilisées pour étudier les gros vaisseaux. Au niveau du cerveau, des fonctions cérébrales s'associent à des petites augmentations du débit sanguin : c'est ce phénomène de couplage neuro-vasculaire que le micro-doppler nous permet d'imager.

Le micro-doppler marque un changement de l'échelle de résolution. Il nous permet d'imager les petits vaisseaux et les capillaires. Nous les détectons déjà en IRM fonctionnelle, mais celle-ci est coûteuse, consommatrice de temps et elle nécessite de répéter les stimuli pour obtenir une image significative. Le micro-doppler est beaucoup plus rapide, rendant possible l'augmentation de la cadence d'imagerie au moyen de techniques développées par l'Institut Physique du Globe de Paris.

Le micro-doppler permet donc d'imager les petits vaisseaux, leurs modifications de calibre et les modifications de débit. De la sorte, il est possible de montrer des petites variations de débit sanguin à l'occasion d'une activité neuronale particulière.

A titre d'exemple, nous nous sommes intéressés à une cause particulière d'épilepsie partielle que sont les malformations du développement cortical. La technique d'imagerie optique standard n'est pas suffisante. En revanche, l'onde ultrasonore peut les atteindre. En couplant l'échographie en temps réel au micro-doppler vasculaire, il apparaît possible de montrer des modifications de micro-débit liées à l'activité permanente et incessante des

neurones dysplasiques, qui constituent ces malformations du développement cortical. Nous avons débuté le protocole.

**Antoine SPIRE**

Quels sont les progrès possibles de ces techniques d'observation ? Qu'en attendez-vous exactement ?

**Professeur PALFI**

Bien souvent, nous avons des informations morphologiques, mais nous ne savons pas si un câble induit une fonction. Nous ne savons pas non plus si ce que nous observons est vraiment exhaustif. Nous avons donc encore des progrès à faire pour mieux connaître le fonctionnement réel. Depuis 2006, une technologie a émergé : c'est l'optogénétique. Il s'agit d'une véritable révolution pour la compréhension du cerveau. Cette technique permet de mieux comprendre le fonctionnement des circuits neuronaux, d'abord chez l'animal et à terme chez l'homme.

**Antoine SPIRE**

Que savons-nous des liens entre les troubles du comportement et certaines parties du cerveau ?

**Docteur RICHIERI**

L'imagerie fonctionnelle a révolutionné notre compréhension des troubles psychiatriques. Elle nous permet d'identifier assez clairement les circuits qui dysfonctionnent dans les différentes pathologies. En psychiatrie, nous utilisons surtout des imageries fonctionnelles de repos. A présent que nous avons bien identifié les régions dysfonctionnelles, ainsi que les problèmes de connectivité, nous pouvons agir à différents niveaux, sachant que certaines structures sont corticales et d'autres beaucoup plus profondes.

**Antoine SPIRE**

Attendez-vous de nouvelles imageries possibles ? Pensez-vous que des progrès peuvent être effectués dans l'identification des troubles ?

**Docteur RICHIERI**

La psychiatrie reste une discipline qui pose des diagnostics sur de la sémiologie clinique, absolument pas sur des éléments objectifs. L'idéal serait que des biomarqueurs puissent poser des diagnostics. Pour l'heure, à l'échelle du sujet, nous sommes parfaitement incapables de dire, à partir d'une imagerie fonctionnelle ou structurale, de quelle pathologie souffre un patient.

**Antoine SPIRE**

La simulation s'est beaucoup développée. Elle permet de former les jeunes. Elle sert également à l'apprentissage de la neurochirurgie. Que pouvez-vous nous en dire ?

**Docteur GAILLARD**

Le terme de « simulation » est extrêmement vaste. En neurochirurgie, nous avons pratiqué la simulation intellectuelle plus tôt que d'autres spécialités. Nous avons des protocoles de navigation : la chirurgie assistée par ordinateur existe en routine depuis de nombreuses années. Tout cela est une aide à la chirurgie. Parallèlement, la neurochirurgie a pris du retard dans l'entraînement gestuel. Nous aimerions parvenir à entraîner la gestuelle des futurs neurochirurgiens, surtout que s'annonce une réforme de l'internat qui amènera une réduction des heures des internes. Malgré ce contexte, il nous faudra conserver le même niveau de qualité.



Dans le monde aéronautique, la simulation n'est pas gestuelle ; elle est décisionnelle. En chirurgie, c'est très différent. Nous utilisons davantage le modèle des arts-martiaux avec la répétition de gestes de base qui ne servent à rien de manière isolée, mais qui, rassemblés, permettent de créer une mémoire musculaire. Cette simulation est d'autant plus efficace qu'elle est pratiquée tôt dans le cursus d'apprentissage.

Il n'existe pas un seul outil de simulation. Quasiment chaque geste nécessite un outil. Aucun outil ne peut simuler tous les gestes possibles. Les imprimantes 3D nous aident énormément. Elles permettent de créer des patients standards. Dans le futur, il sera possible de répéter les actes, avant l'acte réel, sur un patient donné.

### **Antoine SPIRE**

Après l'image vient la question du diagnostic. Comment poser le diagnostic ? Il est parfaitement possible de localiser Parkinson dans le cerveau. En revanche, il est très difficile de localiser les troubles obsessionnels compulsifs, qui obéissent à des mécanismes différents.

### **Professeur PALFI**

Même dans le cas de Parkinson, nous n'avons pas de biomarqueur qui nous permettrait de signer la maladie. Nous posons le diagnostic sur la base d'un faisceau d'arguments et d'un peu de recul. En revanche, nous connaissons très bien le lien physiopathologique qui est intégré dans la maladie de Parkinson. Toutefois, Parkinson ne s'arrête au déficit de la dopamine. D'autres structures et d'autres circuits dégénèrent.

Nous sommes à peu près dans la même situation concernant les troubles obsessionnels compulsifs, de manière encore plus floue. Plusieurs circuits sont impliqués. Nous avons des difficultés à trouver des biomarqueurs. Nous n'avons que des biomarqueurs cliniques pour poser un diagnostic. Sur le plan physiopathologique, plusieurs structures du cerveau sont impliquées dans la genèse des troubles obsessionnels compulsifs.

### **Antoine SPIRE**

Utilisez-vous les informations que donne l'imagerie ?

### **Docteur RICHIERI**

C'est l'imagerie qui nous a guidés vers les structures à simuler et à moduler, que ce soit pour la dépression ou les TOC. Elle a donc été essentielle pour nous. La stimulation en psychiatrie a bénéficié des travaux en imagerie fonctionnelle, mais également des effets collatéraux des stimulations effectuées initialement chez les patients parkinsoniens. Nous nous sommes emparés de cette technique pour traiter les patients.

### **Antoine SPIRE**

Comment progresser dans la fixation d'un diagnostic pour les maladies du cerveau que nous savons encore moins bien repérer ?

### **Professeur PALFI**

Nous avons évoqué les technologies qui émergent - amélioration de l'imagerie, des modèles animaux. Dans la maladie de Parkinson, nous nous sommes rendu compte que des patients qui avaient eu des greffes neuronales dans le striatum avaient développé, dix ans plus tard, des agrégats ressemblant à la maladie de Parkinson dans leurs cellules. Cela a fait émerger tout un champ de recherche vers l'origine de la maladie, avec une transmission possible de ces agrégats d'une zone à l'autre du cerveau.

**Antoine SPIRE**

Certaines maladies du cerveau supposent-elles des diagnostics très difficiles à poser, par exemple par méconnaissance de la zone affectée ?

**Professeur PALFI**

Oui, surtout lorsqu'une maladie affecte plusieurs zones du cerveau, donc plusieurs circuits. Nous avons pu localiser le Parkinson assez facilement car il est très focal. Par comparaison, il est difficile de distinguer les démences. Ces maladies sont donc plus diffuses.

**Professeur LEMAIRE**

Le théranostic\* permettra d'ajouter des marqueurs spécifiques sur les images. Cette technique, qui a déjà une dizaine d'années dans le secteur pharmaceutique, nous simplifiera considérablement la vie.

*\* Procédé diagnostique basé sur l'utilisation de biomarqueurs pour adapter chaque traitement au patient. A rapprocher de la notion de médecine personnalisée.*

**Antoine SPIRE**

J'ai lu que la maladie d'Alzheimer était très proche des maladies du vieillissement, donc que le terme Alzheimer n'était plus un indicateur sérieux. Qu'en pensez-vous ?

**Professeur LEMAIRE**

Nous avons fait notre possible pour « ranger » les maladies aux bons endroits. A présent, nous devons faire le tri, d'où le besoin de ramener cela à un support topographique précis et à des circuits de fonctionnement particuliers. L'enjeu est phénoménal.

**Antoine SPIRE**

J'ai l'impression que l'articulation entre la neurologie et la psychiatrie effectue des progrès. Confirmez-vous ?

**Docteur RICHERI**

Indéniablement. Après nous être séparés, nous nous rapprochons de nos collègues neurologues.

J'aimerais revenir sur les différentes catégories de maladies. Assez récemment, nous avons commencé à nous détacher de l'approche catégorielle pour aller vers une approche dimensionnelle. Nous abordons le sujet sous l'angle des dysfonctionnements, dont nous nous tentons de comprendre les mécanismes physiopathologiques.

**Professeur DEVAUX**

Nous pourrions même ajouter le neurochirurgien au couple psychiatre-neurologue. Nous identifions les maladies par des tests cliniques. Nous essayons d'être plus sélectifs. Dans le cas de Parkinson, certaines affectations dégénératives correspondent en fait à d'autres types de maladie. Il nous faut écarter ces patients de la chirurgie. Ce n'est pas toujours simple.

Les neurologues se tournent d'abord vers les médicaments et les thérapies, tandis que la tendance de la chirurgie consiste à être le moins invasif et le plus sélectif possible, tout en restant performant. Les techniques de neuro-modulation permettent de faire dans les pathologies psychiatriques. Aujourd'hui s'ouvre le champ des troubles de la cognition. Nous partons tous azimuts. Il existe une technique qui permet de stimuler de manière complètement non-invasive, à travers le crâne. Nous nous tournons vers les chirurgiens pour

leur demander d'apporter un certain nombre de réponses non plus dans le diagnostic, mais dans le traitement.

### **Antoine SPIRE**

Quelles sont les réparations possibles ? Pendant très longtemps, nous avons surtout interrompu des circuits neuronaux, par exemple pour l'arrêt des tremblements, avant que le professeur Benabid n'apporte l'idée de modulation/stimulation. Aujourd'hui, il semble que les techniques lésionnelles initiales reviennent.

### **Professeur PALFI**

Effectivement. La technologie progresse. Ces techniques lésionnelles ont pour objectif de modifier le dysfonctionnement d'un circuit qui n'a pas disparu. Par comparaison, les autres voies réparatrices visent à reconstruire un circuit. Initialement, nous ne connaissions pas la technologie de la stimulation cérébrale profonde, qui permet d'avoir un effet thérapeutique réversible ou modulable, la lésion étant irréversible et évolutive. Nous revenons à cette technique pour éviter d'avoir à placer une électrode dans le cerveau, ce qui est très invasif.

### **Antoine SPIRE**

Comment se traduisent ces différents progrès ? Existe-t-il des modes d'interventions labellisées et protocolisés sur ce thème des réparations du cerveau ?

### **Professeur PALFI**

Toutes les pratiques sont très protocolisées. C'est par exemple le cas de la stimulation cérébrale profonde. La technique chirurgicale est très bien codifiée. Ce point est très important pour rassurer patients et médecins. Le domaine de la recherche clinique est également très codifié. Il a besoin de financements et d'accords de comités d'éthique. Le principal progrès de ces dernières années tient au caractère translationnel : la recherche clinique ne se déroule plus directement chez le patient ; faut passer par des preuves dans les modèles animaux ou *in vitro*. Il s'agit d'une recommandation internationale. Les instituts de recherche s'organisent pour faciliter la recherche translationnelle et éviter les échecs. Nous essayons de prédire les résultats positifs comme les éléments indésirables.

### **Antoine SPIRE**

L'interface cerveau-ordinateur représente un grand progrès. En implantant des électrodes dans le cerveau d'un individu paralysé et en lui apprenant à contrôler son activité cérébrale, il est possible à ce patient d'ordonner à son fauteuil roulant d'avancer ou de commander une machine à café. Ce processus est-il déjà entièrement protocolisé ou des essais sont-ils toujours en cours ?

### **Professeur PALFI**

Nous sommes encore dans le domaine de la recherche. Il s'agit d'une voie de très importante, notamment pour les cérébraux lésés. Le point essentiel tient au décodage de l'information cérébrale, à la manière dont le patient informe la machine qu'elle doit opérer un mouvement. La machine doit décoder un signal dans le cerveau. Or ce signal s'efface petit à petit. Il est de plus en plus difficile de décoder une électrode implantée dans le cortex. Pourtant, les patients ont besoin d'un système qui fonctionne sur le long terme. C'est un grand problème.

### **Antoine SPIRE**

Selon le professeur Benabid, un premier patient sera opéré en 2016 pour fournir ces données cérébrales.



**Professeur PALFI**

Nous attendons de voir.

**Antoine SPIRE**

Que faut-il attendre de cet essai ?

**Professeur PALFI**

Le professeur Benabid explore plusieurs voies, notamment la voie de détection extradurale, à l'extérieur du cerveau. Il n'y a pas de contact direct entre le système nerveux et l'objet qui détecte les signaux. Nous pensons également, chez les amputés, à détecter le signal au niveau des muscles en prenant l'avantage de la plasticité neuronale. Le décodage s'effectuerait au niveau périphérique du muscle. C'est une autre approche de l'interface avec le système nerveux.

**Antoine SPIRE**

Il est encore très difficile d'intervenir dans le domaine du cognitif. Qu'est-ce que les psychiatres attendent des neurochirurgiens pour opérer telle ou telle insuffisance cognitive ?

**Docteur RICHIERI**

Nous avons besoin de savoir quelle serait la cible la plus efficace à stimuler. Nous étudions essentiellement les TOC et la dépression. Les premiers essais datent d'une dizaine d'années. Pour l'heure, nous n'avons aucune idée de la cible la plus efficace. Aucune étude n'a comparé deux cibles entre elles. Une dizaine d'études ont été menées dans le domaine de la dépression, et autant dans le domaine des TOC, la plupart du temps sur des petits échantillons, avec des populations assez hétérogènes et des protocoles différents. Ce vaste champ reste à découvrir.

**Antoine SPIRE**

Chaque nouvelle découverte de neuroscience ouvre un champ thérapeutique nouveau. Dans le cas des dépressions, les scientifiques ont observé un important hyper-métabolisme dans une petite région frontale profonde, la région subgénéale. S'agit-il d'un progrès ? Attendez-vous une transformation des comportements aberrants grâce à ce genre de technique ?

**Docteur RICHIERI**

De mon point de vue, moi qui ai encore une vision neurobiologique des pathologies psychiatriques, il s'agit d'une véritable révolution. Toutefois, un grand nombre de mes confrères ne partage absolument pas cet avis.

**Antoine SPIRE**

Parce qu'ils ne croient pas aux électrodes ?

**Docteur RICHIERI**

Ils ne croient pas aux électrodes, ils ne croient pas au substratum du cerveau comme étant atteint dans les pathologies mentales. Seule une petite partie des psychiatres croit à ces nouvelles techniques. Le singulaire antérieur dans sa partie subgénéale est la zone la plus prometteuse dans le traitement des patients dépressifs.

**Antoine SPIRE**

Que faire pour qu'il y ait davantage de croyants parmi les psychiatres ?

**Professeur PALFI**

Nous devons travailler de manière très rigoureuse sur le plan scientifique et de la recherche clinique. Il est très important de convaincre les psychiatres qu'introduire des électrodes dans le cerveau est tolérable au regard des ennuis psychiatriques induits chez les patients, même si c'est invasif. Actuellement, les patients inclus dans les protocoles de psychochirurgie sont très sévères et résistants au traitement médical. Petit à petit, nous irons vers des patients moins sévères.

**Professeur LEMAIRE**

Nous avons également à mener un important travail de fond pour reprendre la main sur le fonctionnement du cerveau. Tous les psychiatres ne sont pas convaincus de la nécessité d'un décloisonnement.

**Antoine SPIRE**

La plupart des psychiatres que j'ai interrogés sur la collaboration avec les neurochirurgiens estiment que ce positivisme ne rend pas compte de la complexité de l'activité psychiatrique. D'aucuns pensent même que les neurochirurgiens ne cherchent qu'à s'attribuer la pathologie psychiatrique.

**Professeur DEVAUX**

C'est complètement faux. D'ailleurs, hormis quelques personnalités, nous nous entendons très bien avec les psychiatres. L'importance numérique, dans la population, des pathologies cognitives dans lesquelles nous pouvons intervenir nous y oblige. Très peu de patients en bénéficient car les psychiatres, les neurologues et les neurochirurgiens travaillent de manière extrêmement rigoureuse.

**Antoine SPIRE**

Les structures de collaboration entre les psychiatres et les neurochirurgiens sont-elles suffisamment nombreuses ?

**Professeur PALFI**

Quelques centres en France sont orientés vers la recherche en psychochirurgie. Nous avons des réunions de concertation pluridisciplinaire entre chirurgiens, psychiatres et neurologues. Nous y discutons des cas, des techniques et des essais cliniques.

**Antoine SPIRE**

Existe-t-il suffisamment de structures d'échanges ?

**Professeur PALFI**

A ce stade, je le crois. Nous sommes encore dans la recherche clinique. Nous avons de nombreux progrès à effectuer, aussi bien dans la sélection des patients que dans la technique chirurgicale, le suivi et la stimulation. Toutes les villes ne sont pas équipées d'un centre de pointe. Nous devons donc conserver des centres pionniers dans le développement de la psychochirurgie.

**Antoine SPIRE**

Parlons des greffes. Leurs résultats doivent être absolument convaincants.

**Professeur PALFI**

Non. Qu'il s'agisse des greffes neuronales ou de thérapie génique, nous sommes face à la construction de l'avenir. Nous n'avons pas abouti, même si nous progressons depuis vingt ans. Les voies thérapeutiques à envisager sont extrêmement nombreuses.

**Antoine SPIRE**

Ce n'est donc pas encore opérationnel.

**Professeur PALFI**

Non. Il ne faut surtout pas brûler les étapes, alors que la technologie n'est pas prête. Nous avons encore besoin de beaucoup travailler. Une fois que la technologie sera prête, il s'agira alors d'une véritable révolution dans le traitement des pathologies qui induisent une dégénérescence neuronale.

**Antoine SPIRE**

Pensez-vous qu'il est possible d'associer les psychiatres à la recherche sur les greffes ?

**Professeur PALFI**

Oui. Mon département rassemble des psychiatres en neurochirurgie, des neurologues en neurochirurgie, des neuroradiologues, des chercheurs en thérapie cellulaire et en biologie moléculaire. Nous discutons et nous progressons ensemble chaque semaine pour corriger un comportement moteur ou un effet indésirable psychiatrique.

**Antoine SPIRE**

Les découvertes de la science neurologique sont-elles facilement acceptées par les spécialistes issues de disciplines très différentes ?

**Professeur PALFI**

Oui, bien sûr. Nous développons également des outils. Nous progressons pas à pas, en partant du plus simple.

**Antoine SPIRE**

A quel moment passez-vous du stade de la recherche au stade opérationnel en neurochirurgie ?

**Professeur PALFI**

Nous passons d'abord par différentes phases - sécurité, efficacité. Nous devons nous attacher à démontrer que la technique inventée peut être diffusée dans différents centres de manière sûre et efficace. Dès lors que nous y sommes parvenus, elle peut entrer dans le domaine du soin courant. Cela demande des années de travail pour chaque technologie.

**Antoine SPIRE**

Comment un neurochirurgien peut-il savoir à quel moment la phase opérationnelle sera atteinte ?

**Professeur DEVAUX**

Nous avons des contacts étroits avec des psychiatres et des neurologues. Les établissements ont également des contacts entre eux.

**Docteur GAILLARD**

J'ajoute qu'il est important de ne pas brûler les étapes. Je ne suis pas surpris que nous ne soyons pas au courant de tout. Avant de communiquer, encore faut-il avoir quelque chose à dire.



**Antoine SPIRE**

N'avons-nous pas un problème avec la situation de l'individu ? Sur le plan neurologique, chaque individu réagit de manière spécifique. Dès lors, n'est-il pas difficile de mettre en place des protocoles ?

**Professeur PALFI**

Je suppose que vous parlez des phénotypes du patient. Nous y faisons très attention. Les patients sont assez homogénéisés dans les programmes. Nous faisons également très attention au génotype du patient. Nous savons si un patient, en fonction de son phénotype et de son génotype, est un bon ou un moins bon répondeur. Nous nous orientons vers une personnalisation très importante du traitement du patient. C'est déjà le cas avec la stimulation cérébrale profonde, qui permet de stimuler de manière plus importante une électrode par rapport à une autre. En cela, elle marque le début de la personnalisation du traitement.

**Antoine SPIRE**

Comment procédez-vous avec le phénotype ?

**Professeur PALFI**

Nous utilisons l'imagerie clinique et tous les signes qui donnent le stade du patient.

**Antoine SPIRE**

Ces signes sont-ils homogènes ?

**Professeur PALFI**

Non. Il faut les reconnaître. Nous avons des outils pour cela. Nous suivons le phénotype du patient durant son traitement.

**Professeur LEMAIRE**

Il faut beaucoup de rigueur, et du temps. Nous avons besoin d'enthousiasme pour avancer, sans aller trop vite.

**Antoine SPIRE**

Avant d'ouvrir les échanges à salle, je vous propose d'écouter un exposé du professeur Régis, qui remplace au pied levé le professeur Benabid.

## De la stimulation cérébrale profonde aux exosquelettes : où en sommes-nous ?

**Professeur Jean REGIS, Chef du service de neurochirurgie fonctionnelle et stéréotaxique de l'hôpital de la Timone**

Nous devons au professeur Benabid une très grande découverte réalisée dans les années 80, alors que les techniques neurochirurgicales de traitement du tremblement consistaient essentiellement à réaliser une petite lésion au niveau du noyau ventral intermédiaire du thalamus : le VIM. Cette lésion était définitive, pour le meilleur et pour le pire. Le professeur Benabid a eu l'idée de laisser en place un système de stimulation électrique. Il a démontré que l'efficacité sur le tremblement était remarquable en utilisant des fréquences élevées de stimulation. Cette technique présentait l'avantage d'être adaptable et réversible. Le professeur Benabid a développé ces techniques avec des instruments nouveaux et des cibles nouvelles. Il est devenu le pionnier de la stimulation cérébrale profonde, dont bénéficient aujourd'hui des milliers de patients partout dans le monde.

Malheureusement, appliquée à la maladie de Parkinson, cette stimulation ne protège pas de la poursuite de la maladie dégénérative. Le professeur Benabid pense qu'il est nécessaire de trouver un traitement du processus dégénératif. Pour cela, il est très investi dans plusieurs projets de recherche, notamment l'utilisation des rayonnements proches de l'infra-rouge. Le professeur Benabid a pu démontrer l'efficacité de cette stimulation de manière préclinique. Il envisage à présent de réaliser un essai prospectif chez l'homme.

Le professeur Benabid travaille également sur l'interface cerveau-machine, qui vise à rendre de la mobilité à un patient tétraplégique. Plusieurs étapes sont nécessaires avant de parvenir à un mouvement voulu par le patient en dehors de son corps. Il faudra enregistrer une activité, analyser l'information générée par le cerveau et la traduire en une commande. La mise en place de ce type de technologie nécessite des recherches dans des domaines différents. La voie choisie par le professeur Benabid a cela de particulier qu'il s'est orienté vers la mise en place des exosquelettes. Il entend créer de la robotique autour du patient pour lui permettre de se déplacer.

Les patients sont extrêmement divers. Certains sont normaux, d'autres sont sensibles, résistants ou très résistants. La personnalisation de la radiochirurgie, comme les autres méthodes thérapeutiques neurochirurgicales, représente donc un enjeu très important. Une étude de screening génétique et d'analyse des comorbidités est d'ailleurs en cours de démarrage. Elle permettra de comprendre pourquoi certains patients développent des réactions excessives.

La France est un pays riche. Nous voyons tout à l'angle de la stimulation cérébrale profonde, qui est une thérapie extrêmement onéreuse. Une grande majorité des malades parkinsoniens dans le monde n'aura jamais la possibilité économique de bénéficier d'une stimulation cérébrale profonde. Il est important de l'avoir à l'esprit.

## Echanges avec la salle



### **De la salle**

Je suis moi-même neurochirurgien. Il y a quarante ou cinquante ans, nous opérons pour éviter la mort. Nous sommes ensuite intervenus pour prévenir certaines maladies. Aujourd'hui, nous opérons pour réparer les fonctions cérébrales détruites. Nous voulons faire marcher les paraplégiques, faire voir les aveugles et faire entendre les sourds. En une génération, nous sommes passés de la neurochirurgie préhistorique à la neurochirurgie du futur.

### **Professeur PALFI**

Je suis tout à fait d'accord. Tout en améliorant la fonction cérébrale, nous continuons à sauver des vies. Nous essayons d'apporter notre pierre à l'édifice du progrès médical et neurochirurgical. De nombreux outils se développent. Les technologies sont foisonnantes, y compris en imagerie. L'avenir est au progrès. De nouvelles générations prendront le relais pour traiter les maladies neurologiques.

### **Antoine SPIRE**

Je ne suis absolument pas convaincu par votre optimisme. Je préférerais que nous nous focalisions sur ce qui ne fonctionne pas.

### **Professeur LEMAIRE**

Un mouvement est lancé. Il est inexorable. Un gouffre énorme nous sépare de la connaissance, mais nous possédons des moyens d'investigation qui sont de moins en moins agressifs. Cela nous ouvre des perspectives. C'est sûrement par la discussion avec nos collègues d'autres disciplines que nous pourrions progresser. Au-delà de l'aspect strictement médical, nous sommes accompagnés par des spécialistes technologiques. Les neurochirurgiens sont prêts. Nous sommes parfaitement conscients de ce qui nous sépare de la connaissance, mais des progrès considérables ont été accomplis.

### **De la salle**

Des recherches sont-elles en cours sur la maladie d'Alzheimer, qui touche beaucoup de monde, mais dont il a très peu été question ?



**Professeur LEMAIRE**

Nous commençons à avoir des images de plus en plus précises des différentes parties du cerveau qui dysfonctionnent. Le sujet n'est pas simple car le mode de fonctionnement du cerveau fait qu'il n'existe pas un circuit pour tel comportement ou telle maladie. L'industrie pharmaceutique s'intéresse au plus haut point à l'imagerie.

**Antoine SPIRE**

Alzheimer couvre un spectre extrêmement divers de maladies. Beaucoup de maladies de la sénescence proches d'Alzheimer ne sont pas Alzheimer. La rigueur du terme Alzheimer est donc très difficile à utiliser.

**Professeur PALFI**

Effectivement. Nous ne parviendrons pas à faire de progrès sur le plan médical si nous ne connaissons pas bien la maladie. Un important travail est réalisé de ce point de vue.

**De la salle**

Que pouvez-vous dire de la chirurgie à patient éveillé ?

**Professeur LEMAIRE**

Cette démarche a permis de rendre service à des patients, tout en nous apportant une quantité incroyable d'informations sur le fonctionnement cérébral. L'anesthésie locale n'en demeure pas moins un sujet compliqué pour les chirurgiens. Nous le connaissons très bien en stimulation cérébrale profonde. Nous sommes en plein dans le sujet de la personnalisation du patient. Cette approche passionnante pose des questions qui vont très au-delà de la technique elle-même. Personnellement, je préférerais que les patients ne se rendent pas compte de ce que nous faisons. Pour autant, la communauté chirurgicale suivra si la preuve lui est apportée que cette technique apporte un véritable plus.

**Professeur DEVAUX**

Une équipe basée à Montpellier a montré que les fonctions cérébrales que nous connaissons par l'anatomie fonctionnelle classique n'étaient pas si vraies. En réalité, le cerveau peut s'adapter. Lorsqu'une tumeur se développe, les zones fonctionnelles ne sont plus tout à fait les mêmes. Les fonctions cérébrales peuvent se déplacer, au moins pour leur partie corticale.

**De la salle**

Des travaux sont-ils menés sur le cerveau en développement, autrement dit le cerveau de l'enfant ? Quelles sont les problématiques particulières que soulève ce domaine ?

**Professeur LEMAIRE**

Les problématiques ne sont pas du tout les mêmes. Toutes les techniques que nous envisageons de développer chez l'adulte peuvent probablement se transposer chez l'enfant, mais le sujet est extrêmement complexe. Il est même immense. En tout cas, il s'agit d'une réelle préoccupation.

**Professeur DEVAUX**

Dans la chirurgie de l'épilepsie, particulièrement celle qui est due à des anomalies de développement du cerveau, nous pouvons offrir aux enfants une guérison, donc une vie normale. Evidemment, cela nécessite de procéder à une sélection. Certaines lésions sont accessibles à des techniques chirurgicales.

Document rédigé par la société Ubiquis.

# 9<sup>e</sup> Congrès Fondation de l'**Avenir**