

“ Le cerveau est au moins aussi compliqué que l’Univers ”

Yves Agid, neurologue



Le directeur scientifique de l'Institut du cerveau veut en faire le premier centre de neurologie au monde, alliant recherche clinique et fondamentale.

YVES AGID, neurologue et chercheur en neurosciences, est directeur scientifique du nouvel Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM). Il a dirigé la Fédération de neurologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de 1993 à 2007 ainsi que le laboratoire Inserm de neurologie expérimentale. Élu à l'Académie des sciences en 2008, il a été nommé membre du Comité consultatif national d'éthique en 2009.

Vous inaugurez l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) le 24 septembre. Est-ce la consécration de votre carrière ?

Je suis peu sensible aux honneurs, mais je trouve miraculeux que l'ICM, cet institut de recherche fondamentale et clinique mais aussi d'enseignement universitaire dont le concept m'occupe l'esprit depuis trente ans, existe enfin officiellement. Nous sommes désormais en mesure de créer l'Institut Pasteur ou l'Institut Curie du cerveau ! J'espère qu'il va devenir le premier au monde. Meilleur que Harvard ou le Massachusetts Institute of Technology, en termes d'intelligence et de créativité. Avec comme objectif de faire des découvertes autant conceptuelles que pratiques au service du malade.

Quels seront les grands axes de vos travaux ?

Nous allons étudier le vieillissement et les maladies neurodégénératives, la transmission nerveuse et l'épilepsie, le fonctionnement neuronal et la myéline, la sclérose en plaques et les maladies apparentées. Mais aussi les grandes fonctions mentales (émotions, cognition, mouvement) ainsi que la réparation de la moelle épinière et les traumatismes du crâne.

Ces recherches seront menées dans une perspective thérapeutique, afin de trouver des médicaments ou de nouvelles prises en charge.

Pensez-vous qu'on découvrira à l'ICM comment guérir les maladies neurodégénératives telle celle d'Alzheimer ?

Les recherches thérapeutiques actuelles se concentrent sur les plaques séniles et les protéines tau anormales que l'on observe dans cette affection. Mais ce ne sont peut-être que les « déchets » qui se manifestent au cours de la maladie. Le véritable défi, selon moi, est de trouver comment prévenir celle-ci avant même qu'apparaissent les premiers symptômes. Comment la caractériser précocement avec des biomarqueurs et, par de nouvelles méthodes à découvrir, éviter la neurodégénérescence ?

Et pour les lésions de la moelle épinière, quelles sont les voies d'espoir ?

Une section de moelle épinière ressemble à un très gros câble coupé, duquel des milliers de sous-câbles (les nerfs) partent en tous sens. Il est quasi impossible de les rabouter. L'espoir serait de créer des dérivations, des

ponts à côté de la lésion, par des greffes ou des gestes chirurgicaux particuliers. La perspective de mise au point d'interfaces cerveau-ordinateur qui permettraient de relier directement les prothèses au cerveau par des électrodes est aussi très intéressante.

Et régénérer par des cellules souches, cela vous semble-t-il possible ?

C'est une voie de recherche importante, mais toute la difficulté du système nerveux vient de son extrême complexité. Contrairement au foie ou au cœur, par exemple – tissus relativement homogènes –, le cerveau contient au moins 2500 types cellulaires différents... Imaginez, dans un millimètre cube de tissu, vous trouvez des milliers de neurones, chacun ayant entre 10 000 et 100 000 contacts empruntant des chemins d'une complexité inimaginable. On en connaît les grands axes, mais pas les routes secondaires et encore moins les sentiers. Il n'est pas raisonnable de penser aujourd'hui pouvoir reproduire ce réseau. Le cerveau en petit, c'est au moins aussi compliqué que l'Univers en grand.

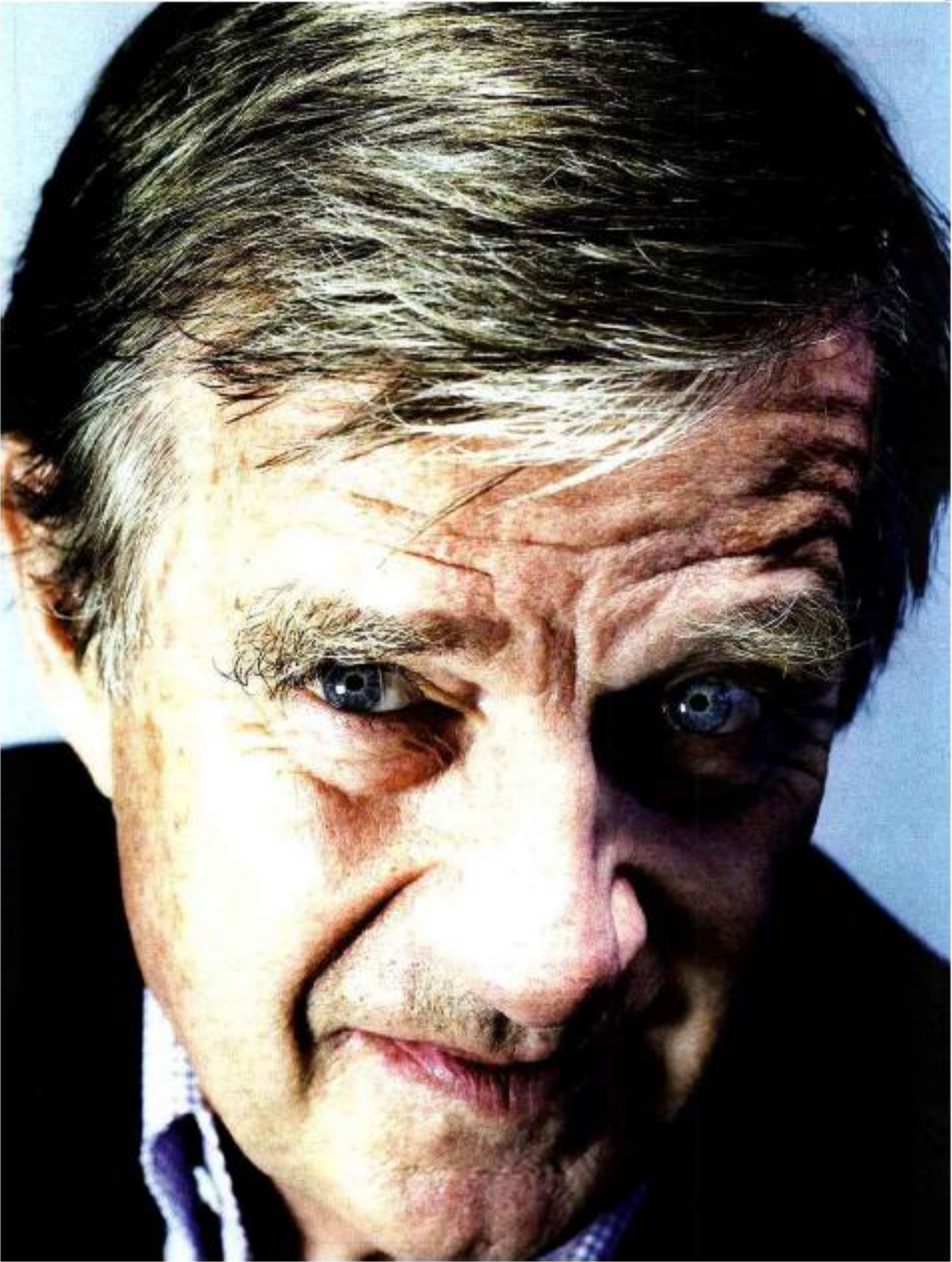
Quelle est la différence entre maladies neurodégénératives et vieillissement normal ?

Le vieillissement ne s'accompagne pas – ou très peu – de perte de cellules nerveuses, au contraire des maladies neurodégénératives. Dans le vieillissement, les cellules nerveuses sont en souffrance, comme les autres cellules de l'organisme ; elles deviennent de moins en moins efficaces au fil du temps. Dans les maladies neurodégénératives, elles faiblissent et se suicident.

Expliquez-nous comment les distinguer...

Un exemple : je reçois M. G., 65 ans, qui vient avec sa femme en consultation. Je lui demande pourquoi il est là. Il se tourne vers son épouse et dit : « Je ne sais pas. » Sa femme précise qu'il a des trous de mémoire, qu'il cherche des mots, qu'il s'est perdu dans la rue à côté de chez lui. Le même jour, M. P., 68 ans, me dit, lui, qu'il a peur d'avoir un Alzheimer, qu'il oublie des noms de manière transitoire. Dans le premier cas, il s'agit probablement d'une maladie d'Alzheimer, dans le deuxième, d'un oubli bénin.

En gros, les malades atteints d'Alzheimer ne se plaignent pas vraiment de leur mémoire. Alors que l'oubli bénin provoque une plainte mnésique. Ensuite, après un





“ Le directeur de l'ICM devra voyager pour trouver le génie potentiel ”

trou de mémoire dû à une maladie d'Alzheimer, le souvenir ne revient pas. Troisième différence : dans la maladie d'Alzheimer, le trouble de mémoire initial s'accompagne d'autres troubles, une difficulté de reconnaissance visuelle, par exemple.

Et pour la maladie de Parkinson ?

Mme B. me dit : « *Je tremble depuis au moins dix ans des deux mains. Je suis gênée quand je prends un verre.* » Une autre, Mme V., raconte, elle : « *Je tremble de la main droite au repos, mon écriture devient toute petite (micrographie), mes mouvements sont lents.* » Dans le premier cas, c'est probablement un tremblement d'attitude d'évolution lente, ce qu'on appelle un « tremblement essentiel », qui touche 300 000 personnes en

France. Dans le deuxième, en revanche, on retrouve la triade typique de la maladie de Parkinson : akinésie, rigidité, tremblement au repos. Il y a plus de 100 000 parkinsoniens en France.

Quelle est la grande découverte concernant ces maladies ?

La grande révolution est qu'on sait désormais qu'il n'existe pas « une » maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, mais des dizaines, voire des centaines, au pronostic différent. Peu de formes de maladies de Parkinson sont catastrophiques. Les formes légères avec lesquelles les malades peuvent très bien vivre sont fréquentes.

L'ICM va donc approfondir toutes ces connaissances en train de s'élaborer ?

Si l'on veut prendre en charge des malades dans un centre hospitalier universitaire, on doit y faire de l'enseignement de haut niveau et donc de la recherche, sans quoi on se borne à répéter ce que les autres ont dit. L'objectif est donc est de créer une école de neurologie souple, moderne, formatrice. Un bon médecin est celui qui continue à s'instruire tout au long de sa vie.

Je me suis toujours battu pour lancer des ponts entre la recherche fondamentale et la clinique. Aussi, sur un total de 22 500 m², 3500 m² du bâtiment sont consacrés à la recherche clinique, avec une plate-forme de neuro-imagerie exceptionnelle (*tire les Repères*) et un centre d'investigation clinique de 14 lits, afin de passer très rapidement de la recherche sur l'animal à la recherche sur l'homme. L'atout de l'ICM est d'être un centre de recherche universitaire adossé à un hôpital. J'ai visité quantité d'instituts au cours des trois dernières années en Asie, en Europe et aux Etats-Unis, et je n'ai rien vu de tel. C'est une expérience pilote pour la France.

Comment en est née l'idée ?

J'y songe depuis trente ans. Après mon internat en neuropsychiatrie, j'ai obtenu ma thèse de sciences en 1976 dans le laboratoire de neuropharmacologie de Jacques Glowinski au Collège de France. Avec cette double compétence (médecin-chercheur), assez atypique à l'époque, je suis revenu exercer à la Pitié-Salpêtrière en 1977, où j'ai créé un laboratoire Inserm. C'est alors que j'ai commencé à imaginer un grand pôle de recherche géré par l'université en réseau avec les hôpitaux et l'industrie...

REPÈRES

L'INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE est une fondation privée d'utilité publique.

22 500 M² de bâtiments de verre et d'acier ont été érigés sur un terrain offert par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris dans l'enceinte de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris).

Il y a 10 000 m² de laboratoires, 7000 m² d'équipements dédiés à la recherche (neuro-imagerie, imagerie cellulaire, histologie, génomique, protéomique, métabolomique, vectorologie et culture cellulaire), 3800 m² consacrés à

la recherche clinique (14 lits), ainsi qu'une pépinière de start-up destinée à accueillir des partenaires industriels.

DEUX IRM 3 ET 7 TESLAS vont permettre une neuro-imagerie de pointe chez l'homme. Une IRM 11,7 teslas poussera encore plus loin l'investigation chez l'animal.

PLUS DE 400 CHERCHEURS français et internationaux vont se côtoyer, ainsi que 150 ingénieurs et techniciens, 30 administratifs et 20 soignants au centre d'investigation clinique.

NEUROBIOSOURCE : une banque de tissus cérébraux doit s'implanter ultérieurement sur le site. ADN, cerveau, tumeurs du système nerveux, biopsies des nerfs et des muscles... issus des quelque 85 000 patients qui consultent chaque année les services de l'hôpital pour une pathologie du système nerveux.

67 MILLIONS D'EUROS D'INVESTISSEMENTS ont été nécessaires, auxquels s'ajoutent les 55 millions de fonctionnement annuel : 40 millions proviennent de financements publics, 15 de sources privées.

L'aventure s'est vraiment concrétisée en 1997-1998, lorsque nous avons réussi à convaincre l'Inserm d'attribuer un financement initial à l'Institut. Puis les choses se sont enchaînées, grâce entre autres à deux hommes, Gérard Saillant et Olivier Lyon-Caen. Le premier est chef du service de chirurgie orthopédique et traumatologique de la Pitié. Il m'a fait rencontrer des personnalités influentes qui, par leur énergie, leur entregent, ont su trouver des financements complémentaires importants. Le second, mon collègue et ami, est actuellement chef de service de neurologie à la Pitié.

Et comment devient-on le premier institut au monde ?

On met en place un socle de chercheurs hyper-sélectionnés de très haut niveau afin de créer un terrain suffisant pour que naissent de réelles avancées scientifiques. Nous avons déjà recruté 400 chercheurs, répartis en 25 équipes. Des chercheurs français, choisis par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Aeres), mais aussi des étrangers. Un jury de 18 personnes a sélectionné cinq dossiers sur 103 sur des critères de science pure. Pour les attirer en France, nous leur proposons des avantages, comme des plates-formes technologiques de haut niveau, le fait d'être dans un établissement de prestige en plein Paris (la Pitié-Salpêtrière), un environnement clinique incroyable (le CHU reçoit 85 000 malades par an dans le domaine des maladies du système nerveux !), ainsi que, pour certains, des salaires attractifs. L'important est aussi de leur offrir un véritable foyer intellectuel.

Un foyer intellectuel ?

Oui, de faire en sorte que l'ICM soit ouvert sur la société civile et attire des intellectuels de tous bords, des sciences humaines, des sciences dures, de l'industrie, du monde artistique, dans un *turn over* permanent. L'idée est de donner du souffle à ce lieu de sorte que tout le monde ait envie d'y venir pour s'instruire mais aussi pour s'amuser, qu'il soit attrayant. Avec un état d'esprit tel que tous les membres soient extrêmement motivés pour construire ensemble un projet de neurosciences. Il faut aussi un pouvoir exécutif fort pour prendre des décisions rapides, car la science est extrêmement compétitive.

Qui vous a le plus inspiré ?

Jacques Glowinski, sans doute. Il m'a introduit à un monde nouveau, international. Il était très formateur, très ouvert, et son mode de gestion était à l'opposé du mandarinat, que j'ai toujours combattu. Marcel Legrain (néphrologue) ou Gérard Guiot (neurochirurgien) m'ont enseigné, par leur charisme, comment fédérer une équipe. C'est Marcel Legrain qui m'a fait connaître la science, d'ailleurs. Quand j'ai été nommé interne, il m'a abonné à l'*American Journal of Medicine*. A 25 ans, je n'avais jamais lu un journal de science de ma vie. Cela m'a fasciné ! Citons aussi Paul Castaigne et François Lhermite, mes deux patrons. Même si j'étais atypique, ils ont compris que j'étais un bon cheval sur lequel miser pour essayer d'assurer la transformation de ma discipline, la neurologie.

Qu'est-ce qui pourrait faire échouer la mission de l'ICM ?

Outre les lourdeurs et lenteurs de la bureaucratie, l'écueil à éviter est que les chercheurs fassent de la recherche standard de type descriptif : A = B, B = C, donc A = C.



MA BIBLIOTHÈQUE ÉGOÏSTE

La Boétie, Jean-Paul Sartre et... François Jacob

Parmi les livres qui m'ont le plus marqué, je citerais le *Discours de la servitude volontaire* d'Etienne de La Boétie, qu'il a rédigé à 18 ans à peine et dans lequel il analyse l'autorité et la soumission. On y pressent les prémices de la Révolution, avec deux cents ans d'avance. De la même façon, *Jean Barois* de Roger Martin du Gard et *Les Hommes de bonne volonté* de Jules Romains traitent de la conception de l'être humain, du

citoyen, dans une société en crise. Le premier lors de l'affaire Dreyfus, le second dans une période de 1900 jusqu'à la Deuxième Guerre mondiale. *L'Existentialisme est un humanisme* de Jean-Paul Sartre m'a formé quand j'étais adolescent. Plus récemment, j'ai beaucoup apprécié *Le Jeu des possibles. Essai sur la diversité du vivant*, de François Jacob, pour la clarté de son exposé et l'intérêt scientifique de l'époque. >

C'est-à-dire qu'ils se cantonnent à la logique, à l'exploration des choses prévisibles. Il faut, au contraire, prendre des risques, chercher ce qui ne va pas de soi, emprunter des chemins détournés. C'est là que la discussion permanente, le foyer intellectuel dont je parle, joue pleinement son rôle. Dans les couloirs, à la cafétéria, dans le hall d'accueil, quand les gens se retrouvent, ils ont des discussions passionnées, des idées nouvelles jaillissent. C'est ainsi que Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff ont décroché le prix Nobel de médecine en 1965. Il faut créer un mouvement de pensée tel que les esprits s'échauffent et s'excitent à l'idée de découvrir un nouveau concept.

Je peux en parler d'autant plus aisément que je n'ai jamais pu le faire. J'aurais bien voulu mais... nous n'avons jamais fait de découvertes conceptuelles dans mon laboratoire. C'était pourtant un laboratoire magnifique de 120 personnes, le plus cité d'Europe, paraît-il ! Nous avons remporté beaucoup de succès en thérapeutique expérimentale, trouvé de nouveaux médicaments, de nouvelles méthodes en neurochirurgie, identifié de nombreuses voies de mort cellulaire..., mais pas de concept révolutionnaire digne de Darwin ou de Claude Bernard !

Vous cherchez donc un nouveau Darwin ?

Oui, j'aimerais que l'on découvre le Darwin de la mort cellulaire, par exemple. La chasse aux génies est ouverte. Pour cela, le directeur de l'ICM devra voyager, auditionner des gens, chercher le profil, la pièce manquante, le génie potentiel. Demain, il faudra à la tête de cette entreprise un très grand scientifique, emblématique, un nobélisable, en somme.

**Propos recueillis par Elena Sender
Photos : Michel Sabah pour Sciences et Avenir**