

# SMBH Nanotechnology Journal

## COMMUNICATION

### Soigner la maladie de Parkinson par la télépathie ?

Rümeysa Can et Yousr Hadj Amor

Cet article étudie les nouvelles avancées sur la maladie de Parkinson (MP), soulignant ainsi l'évolution de la nano-neurotechnologie. Les thérapies médicamenteuses et chirurgicales actuelles contre la maladie sont étudiées et comparées au progrès émergent des implants à interface cerveau-machine (ICM).

La MP appelée aussi paralysie agitante touche 1% de la population mondiale c'est à dire 6 millions, âgée de 60 ans et plus. Elle attaque le cerveau et est causée par la dégénération des neurones dopaminergiques de la substance noire. La perte de neurones provoque un déséquilibre, qui est responsable des symptômes de la maladie. Plusieurs traitements ont été appliqués mais à partir d'un certain temps, ils deviennent inefficaces ou présentent des effets secondaires trop importants chez le patient. Les interfaces cerveau-machine (IMC) considérées comme une toute nouvelle technologie pourraient être une solution pour soigner les maladies neurologiques. Le but est d'implanter une puce dans le cerveau du patient afin de traiter les troubles du comportement et les troubles digestifs. La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative et neurologique qui touchent le système nerveux central progressivement. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez l'adulte. Les cerveaux des patients atteints de la maladie de Parkinson subissent des morts neuronales causées par plusieurs faits. Tout d'abord, il y a la mort des neurones, qui sécrètent la dopamine dans la substance noire du cerveau (appelé *substantia nigra*), Figure 1.<sup>[1]</sup>

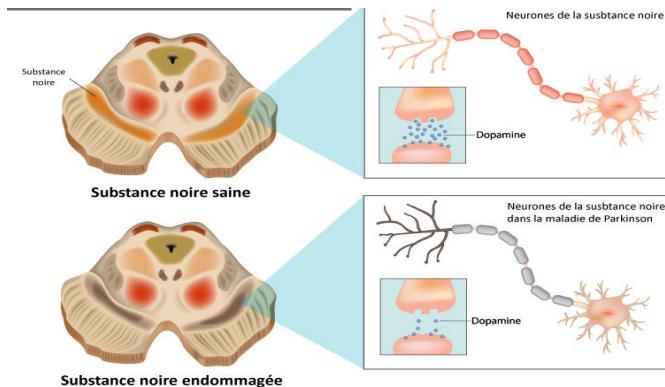


Figure 1: Effet de la MP sur les neurones

L'accumulation des agrégats de protéines appelée corps de Lewy constitués de la protéine  $\alpha$ -synucléine détruit également les neurones. L'  $\alpha$  -synucléine est une protéine qui est déjà présente dans notre corps mais elle peut être néfaste pour le fonctionnement cellulaire. L'  $\alpha$  -synucléine du système digestif mal repliée dans le sang, est l'une des causes de cette pathologie. Elle perce des trous dans la membrane cellulaire qui libère la protéine pour attaquer d'autres cellules. Les neurones dopaminergiques de la substance noire du cerveau sont responsables du contrôle des mouvements chez l'humain.

La dopamine est un neurotransmetteur dans notre cerveau qui est impliquée dans les mouvements de notre corps et qui envoie des signaux aux muscles. La MP cause plusieurs endommagements chez l'humain, elle provoque la dégradation des ganglions situés dans la région du cerveau qui contrôle l'activité motrice volontaire. L'empêchement de la sécrétion de la dopamine bloque la relation entre le cerveau et les fonctions motrices du corps ce qui amène à des dysfonctionnements, Figure 2<sup>[2]</sup>.

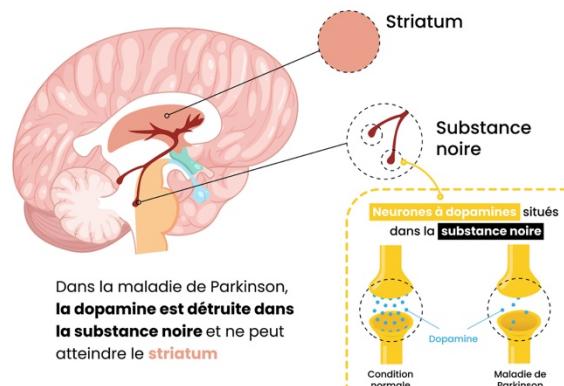


Figure 2: Effet de la MP sur la dopamine

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est réalisé par un médecin, qui réalise sur le patient des examens neurologiques tels que l'IRM, des tests sanguins. Les scientifiques ont constaté plusieurs symptômes dans la maladie de Parkinson comprenant la fatigue, les douleurs aux membres, le trouble de la parole et du comportement, l'oubli. Cependant les symptômes ne sont pas visibles chez tous les patients. Certains symptômes peuvent être causés par les effets secondaires des médicaments utilisés pour le traitement.

Plusieurs traitements sont possibles avec un aspect thérapeutique et pharmacologique. Certains patients vont prendre des médicaments, pour une augmentation de la dopamine des cellules neuronales. Il existe cinq classes de substances : la lévodopa (LD), les inhibiteurs de la Catéchol-O-méthyltransférase (COMT), les agonistes dopaminergiques (AD), les anticholinergiques et les antiparkinsoniens.

La LD est utilisée depuis maintenant plus de 30 ans, et est alors le traitement le plus efficace contre les signes cardiaques de la MP. Elle a pour rôle de rétablir les mouvements fluides chez le patient donc de reproduire une stimulation dopaminergique, similaire à celle du sujet sain. Son utilisation est certes simple mais elle mène à plusieurs contraintes dites pharmacocinétique. En effet, la réponse clinique au médicament est très variable voire aléatoire selon la dose prescrite, la durée de prescription et l'évolution de la maladie. Malgré tous ces inconvénients, la prise de LD est possible à tous les stades de la MP. Cependant, il serait envisageable de repousser sa prescription au début de la maladie car elle inflige la survenue de fluctuations motrices et dyskinésies (mouvements anormaux et involontaires)<sup>[3]</sup>. En effet, ces dernières surviennent lorsque l'efficacité du traitement commence à diminuer au cours de la journée, il s'agit du phénomène ON-OFF.

Les inhibiteurs de la COMT limitent la dégradation de la dopamine dans l'organisme. Ils sont toujours administrés en association avec la LD, car ils évitent qu'elle ne soit dégradée avant d'atteindre le cerveau. Cependant, afin d'éviter les dyskinésies, il faudrait diminuer la dose de LD.

Les AD, quant à eux, agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques et ne nécessitent donc pas d'être métabolisés en principe actif par les neurones dopaminergiques nigrostriés (circuit neurologique partant de la substance noire en direction du striatum). Ils sont moins efficaces que la LD sur les signes parkinsoniens mais induisent moins de fluctuations et dyskinésies. Des consignes de prudence ont été établies quant à la prise de ce médicament car il aurait été à l'origine de nombreuses complications, comme des cardiopathies multivalvulaires chez le patient.

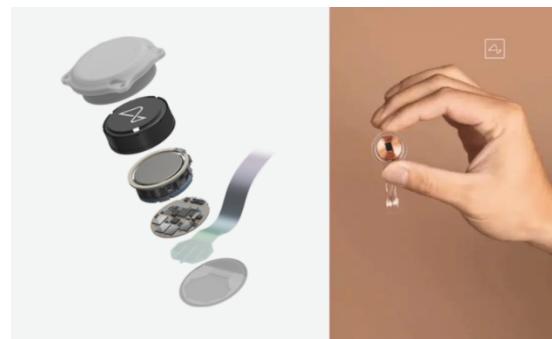
Les anticholinergiques sont la première et la plus ancienne classe de médicaments antiparkinsoniens. Ils sont très efficaces contre les tremblements (effet anti-trémulant). Cependant, ils présentent des effets secondaires chez les patients âgés, tels que la sécheresse buccale ou bien un état confusionnel. Par conséquent, il est davantage utilisé chez le patient jeune souffrant de tremblements prédominants.

Enfin, l'amantadine présente un léger effet antiparkinsonien et anti-trémulant, et surtout un puissant effet anti-dyskinétique. Elle permet ainsi de diminuer voire stopper les dyskinésies sans devoir réduire les doses de LD, ce qui empêche la récidive du syndrome parkinsonien. Toutefois, comme tout autre dopaminergique, elle entraîne des effets secondaires, tels que des hallucinations et des troubles cognitifs.

Au cours des dernières années, l'avancée en neurochirurgie a permis des progrès dans la MP. C'est ainsi l'introduction du traitement neurochirurgical de la MP par stimulation cérébrale profonde (SCP). La SCP est une stimulation à l'aide de petites impulsions avec des électrodes et un générateur pour l'alimenter, implanté sous la peau. Elle est utilisée lorsque certains patients ne réagissent plus aux médicaments. Cette technique est invasive, elle est donc réservée aux patients présentant un handicap important lié aux fluctuations motrices ou aux dyskinésies et capables de supporter l'intervention. Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais permet de réduire significativement les symptômes moteurs et améliore la qualité de vie des patients.

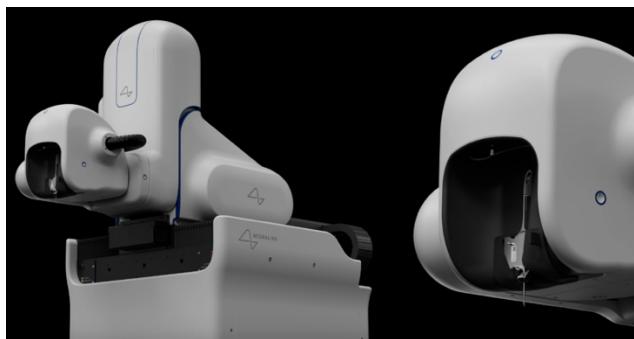
Cependant, la neurotechnologie promet de bien plus importants progrès. C'est un domaine de recherche émergent qui permet le lien entre l'humain et l'électronique. Les neurosciences fusionnées aux technologies permettent la compréhension et l'étude du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP). Il est primordial d'en assurer le développement afin d'élargir la gamme de traitements actuels pour faire face aux troubles neurologiques. Cela est réalisable par le biais d'électronique comme un smartphone ou un ordinateur. Ce dernier a pour rôle de mesurer et surveiller tout signal électrique du système nerveux, bloquer ceux pathologiques et restaurer le mouvement chez les patients paralysés. Actuellement, les scientifiques cherchent activement des moyens d'implantation d'électrodes dans le SNC et le SNP. Les nanomatériaux, dits biocompatibles ultradoux présenteraient une solution exploitable. Les interfaces cerveau-machine (IMC) sont des puces à réseau d'électrodes implantées dans le cerveau. Les IMC ont le potentiel prometteur de traiter les troubles neurodégénératifs, tel que la MP et donc de rétablir les fonctions sensorielles et motrices. Ainsi, utiliser la nanotechnologie pour venir en aide aux patients atteints de maladies neurodégénératives présente un espoir et une avancée dans le monde médical, surtout des neurosciences.

Au cours des dernières décennies, les avancées en matière de IMC ont été réalisées seulement sur des sujets animaliers ou bien des sujets humains via des connexions filaires. Aujourd'hui, Neuralink marque un progrès majeur avec la première implantation réussie d'un dispositif IMC entièrement sans fil dans le cerveau humain avec une détection efficace de l'activité neuronale<sup>[4]</sup>. Il s'agit de la puce N1, autrement nommée « The Link ». Les IMC actuelles offrent déjà des perspectives intéressantes mais très peu offrent un dispositif esthétiquement invisible avec tant d'électrodes et de quantités de données que Neuralink. Il s'agit d'une start-up de neurotechnologie fondée par Elon Musk qui a construit un IMC capable de traduire la pensée en action. L'implant consiste en des réseaux de petits « fils » d'électrodes flexibles avec jusqu'à 1024 électrodes par réseau réparties sur 64 fils, Figure 3.<sup>[5]</sup>



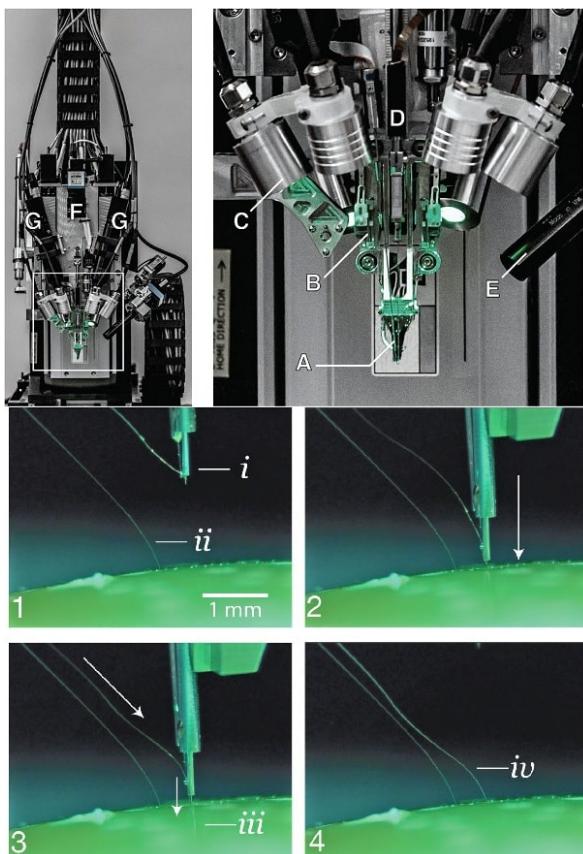
**Figure 3:** La puce N1, "The Link"

Afin d'implanter la puce avec précision et pour éviter toute infection atteignant le système vasculaire de surface du cerveau, un robot neurochirurgical a été construit. Il est capable d'insérer six fils (96 électrodes) par minute sur les régions spécifiques du cerveau, soit le cortex cérébral. Ce dernier est responsable des fonctions cérébrales supérieures telles que l'apprentissage et les émotions, Figure 4.



**Figure 4:** Le robot chirurgical R1

La taille moyenne de l'IMC est d'environ 40 mm. Ainsi, utiliser la nanotechnologie permet de réduire considérablement ce nombre. Les 1024 minuscules électrodes dépassent de l'IMC implantée sous forme de fils, appelés nanofils. Ces fils pénètrent dans la surface du cerveau et détectent les impulsions électriques provenant des cellules nerveuses, montrant que le cerveau est bien au travail, Figure 5. [6]

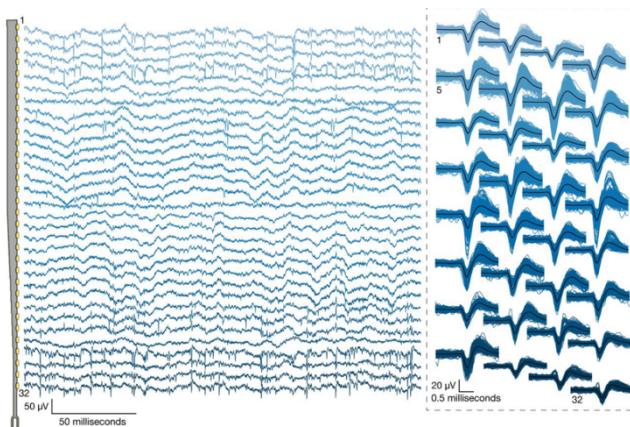


**Figure 5 :** L'implantation des électrodes sur la surface cérébrale par le robot R1

Ainsi, l'usage des nanofils pourrait être la clé du développement de nouveaux outils d'électrophysiologie cellulaire. L'électrophysiologie<sup>[7]</sup> est la science qui se prête aux signaux électriques générés par les neurones. C'est la seule technique qui permette de décoder en temps réel l'information générée par l'activité neuronale lors d'un processus physiologique ou pathologique.

Le dépôt électrochimique est principalement utilisé pour créer des réseaux de nanoélectrodes, appelés réseaux multi-électrodes (MEA). Les MEA se sont révélés être l'approche la plus efficace pour étudier les circuits cérébraux, la connectivité, la neurophysiologie ou la pathologie, ou pour créer des ICM. Ils permettent des enregistrements en temps réel et à long terme des variations chimiques dans l'environnement extracellulaire et d'autres activités neurophysiologiques, comme des changements dans la concentration de dopamine à un niveau nanomolaire à l'obtention d'un rapport signal/bruit extrêmement élevé des signaux électriques. En raison de leur taille, ils sont peu invasifs et réduisent bon nombre des risques associés à l'implantation chirurgicale d'ICM invasives.

Ces électrodes fournissent des données en temps réel sur l'activité du groupe de neurones sélectionné avec plus de précision que les électrodes utilisées dans le traitement par SCP de la maladie de Parkinson. Les données provenant des neurones sont présentées sous forme de modèles de « pointes » sur l'interface, similaires à celles d'un courant de dépolarisation d'un neurone réel, Figure 6.



**Figure 6:** L'activité neuronale enregistrée par les électrodes

Ces données peuvent être converties et stockées dans l'appareil Neuralink externe, avec la possibilité d'observer personnellement ces données via l'application iPhone Neuralink.

Neuralink diffère de deux manières principales de l'approche SCP traditionnelle : la conception des fibres et le nombre d'électrodes. En effet, des études passées avec la SCP ont permis de contrôler des curseurs informatiques et des synthétiseurs vocaux en utilisant pas plus de 256 électrodes, contrairement à 1024 pour Neuralink. De plus, la conception des fibres de l'implant N1 offre des sondes flexibles et fines avec une abondance d'électrodes intégrées dans les fibres elles-mêmes, créant une biocompatibilité accrue dans les tissus vivants. Ce faisant, Neuralink fournit un seuil plus élevé de 0,2 Hz pour la détection réelle des impulsions neuronales, maximisant ainsi l'efficacité de la neuroprothèse. Ainsi, les scientifiques cherchent à s'appuyer sur la SCP et à donner de l'espoir aux patients ayant des craintes quant à la restauration de leur fonction.

Musk et son équipe ont expérimenté différents types de métaux et de polymères et pensent qu'un polyimide biocompatible sur une fine couche d'or est la meilleure option pour les nanofils. Un polyimide<sup>[8]</sup> est un type de polymère connu pour ses propriétés mécaniques et thermiques, et sa bonne résistance chimique. Chaque fil comporte des électrodes, ainsi qu'une zone de nanocapteur pour communiquer avec la puce afin de permettre l'amplification du signal. Étant donné que le site d'électrodes d'or présentait une petite surface géométrique<sup>[9]</sup>, des modifications de surface ont été

apportées pour réduire l'impédance pour l'électrophysiologie et augmenter la capacité de charge effective de l'interface. Ainsi, ils ont utilisé deux traitements : le polymère électroconducteur, poly-éthylènedioxythiophène dopé au polystyrène sulfonate (PEDOT: PSS) et l'oxyde d'iridium (IrOx). La plus faible impédance de PEDOT:PSS est prometteuse, cependant, la stabilité et la biocompatibilité à long terme du PEDOT:PSS sont moins bien établies que celles de l'IrOx. Ces techniques et procédés peuvent être améliorées et étendues à d'autres types de matériaux et de revêtements d'électrodes.

Enfin, en raison de la petite taille des fils, ils sont placés sur un film de parylène-c jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être insérés. L'utilisation de fils polymères flexibles par rapport aux métaux rigides traditionnels, et des couches de carbure de silicium<sup>[10]</sup> permettent d'assurer l'intégrité électronique des implants, une diminution de la réponse immunitaire et une meilleure biocompatibilité tout en permettant aux fils de se déplacer avec les mouvements du cerveau et d'éviter le système vasculaire cérébral.

En effet, les implants actuellement utilisés pour traiter la MP, rencontrent des soucis de fiabilité et de stabilité à long terme. Sujets à un rejet progressif par le système immunitaire du patient, ils provoquent une réponse inflammatoire et les courants mesurés sont de plus en plus faibles avec le temps, jusqu'à nécessiter un nouvel implant, et donc une nouvelle opération traumatisante. Ainsi, l'utilisation d'un semi-conducteur biocompatible, chimiquement inerte, rigide et très flexible pour les faibles épaisseurs pour fabriquer l'intégralité de l'implant, tel que le carbure de silicium, fournit une alternative intéressante et prometteuse.

Aujourd'hui, Neuralink a su faire ses preuves face au monde entier avec leur premier patient doté d'un implant. Noland Arbaugh, 29 ans et tétraplégique par suite d'un accident, a su déplacer une souris de jeu d'échec en ligne sur un ordinateur par la pensée grâce à l'implant Neuralink posé en janvier. Neuralink a diffusé via le réseau social X ces premières images en direct<sup>[10]</sup>, le mercredi 20 mars. Le patient affirme que l'opération a été facile et qu'il ne présente aucune séquelle ou déficience cognitive, le lendemain même de l'intervention. La technologie d'Elon Musk n'est pas encore parfaite, il y a encore quelques modifications apportées par l'équipe de recherche, mais elle change déjà des vies.

En conclusion, l'introduction de l'implant Neuralink dans la prise en charge de la MP représente une avancée remarquable dans le domaine de la neurotechnologie. L'architecture nanométrique de ces dispositifs et l'utilisation de nanomatériaux offre des possibilités inédites pour cibler et ajuster précisément les circuits neuronaux impliqués dans cette maladie. Neuralink a su offrir de nouveaux espoirs et des solutions innovantes aux patients atteints de la MP. Toutefois, il est impératif de mener des études cliniques supplémentaires afin d'en garantir la fiabilité, l'efficacité et la durabilité. Ainsi, il est primordial que l'équipe de recherche élargisse désormais son champ d'étude en incluant un échantillon plus large de patients dans ses essais cliniques. Cela marquerait une étape cruciale dans le développement et la concrétisation des technologies de Neuralink, ouvrant la voie à une utilisation globale et à un impact accru dans le domaine de la médecine. Cela promet ainsi d'autres avancées dans le milieu. La prochaine étape pour Elon Musk : faire remarcher les patients paralysés, rendre la vue aux aveugles ou encore guérir les personnes atteintes de maladies psychiatriques comme la dépression.

## Notes and references

- 1 <https://www.capretraite.fr/prevenir-dependance/maladie-parkinson/causes-de-la-maladie-de-parkinson/>
- 2 <https://reseda-bfc.fr/maladie/parkinson/>
- 3 <https://neuronup.fr/actualites-de-la-stimulation-cognitive/maladies-neurodegeneratives/parkinson/phenomenes-on-off-importants-dans-la-maladie-de-parkinson>
- 4 <https://al-kindipublisher.com/index.php/jcsts/article/view/6769/5762>
- 5 <https://neuralink.com/>
- 6 <https://www.imir.org/2019/10/e16194/>
- 7 <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/stephane-charpier-electrophysiologie/>
- 8 <https://highperformancepolymer.fr/pages/what-is-polyimide-pi>
- 9 Musk E, Neuralink (2019). An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels. [doi:10.1101/703801]
- 10 <https://www.grenoble-inp.fr/fr/recherche-valorisation/du-carbure-de-silicium-pour-stimuler-les-neurones-1>
- 11 <https://x.com/neuralink/status/1770563939413496146?s=20>
- 12 <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
- 13 <https://presse.inserm.fr/percee-majeure-dans-le-traitement-de-la-maladie-de-parkinson-une-neuroprothese-permet-de-restaurer-une-marche-fluide/67716/>
- 14 <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02584-1>
- 15 <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-18/traitement-actuel-de-la-maladie-de-parkinson-difficultes-et-controverses#tab=tab-read>
- 16 <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/espace-pro/journalistes/communiques-de-presse/detail/percee-majeure-dans-le-traitement-de-la-maladie-de-parkinson-une-neuroprothese-permet-de-restaurer-la-marche#:~:text=Dans%20une%20étude%20publiée%20dans,fluidité%2C%20confiance%20et%20sans%20chute.>
- 17 <https://www.nature.com/articles/s41378-022-00453-4>
- 18 <https://jnpn.bmjjournals.org/content/jnpn/91/8/795.full.pdf>
- 19 <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/3/549#:~:text=In%20recent%20years%2C%20novel%20therapies,10%2C11%2C12%5D.>