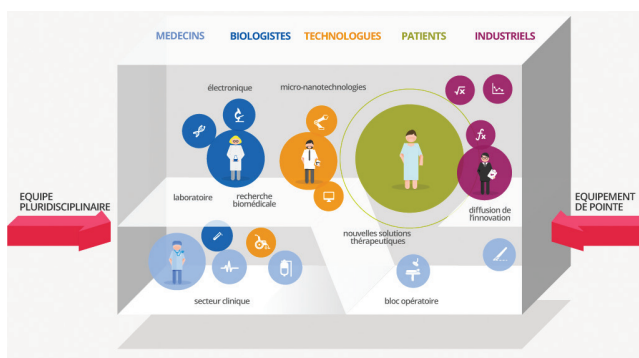


Le centre Clinattec de Grenoble, A la **découverte** de la **médecine de demain**

En décembre dernier, une délégation de France Parkinson a pu visiter le centre Clinattec de Grenoble, un lieu de recherche pluridisciplinaire unique en France et en Europe. Ce fut l'occasion d'en savoir plus sur le projet NIR qui étudie les propriétés neuroprotectrices de la lumière infrarouge, et de rencontrer le Pr Alim-Louis Benabid. Avec un « optimisme pragmatique », il nous a fait part de sa confiance en la recherche...



Une organisation optimale

Dès l'entrée, après avoir passé le sas de sécurité et répondu aux formalités de vérification d'identité, nous sentons bien que nous pénétrons dans un lieu un peu particulier. Clinattec, rattaché au Commissariat à l'énergie atomique (CEA), occupe en effet une place à part dans le paysage de l'excellence scientifique française. Il s'agit d'un des rares centres de recherche biomédicale où les micro-nanotechnologies et l'électronique sont mises au service de la santé. L'objectif est de proposer une médecine moins lésionnelle, ciblée et accessible au plus grand nombre.

Naissance d'une idée

Clinattec est avant tout le fruit d'une rencontre entre deux personnalités exceptionnelles. D'un côté, le Pr Alim-Louis Benabid, co-inventeur avec le Pr Pierre Pollak d'un des traitements de la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde (SCP); et de l'autre, Jean Therme, ingénieur physicien, directeur de la recherche technologique du CEA. Les deux hommes tombent vite d'accord sur l'importance de rapprocher le monde de la recherche médicale de celui des technologies de pointe développées dans la sphère industrielle. L'idée du centre pluridisciplinaire est née.

Une composition unique

Six ans après leur rencontre, en 2006, la construction du bâtiment de plus de 6 000 m² débute. Le but est de proposer une organisation optimale : le circuit entre l'innovation technologique et le malade doit être le plus court possible. Les différents bâtiments sont ainsi organisés verticalement, avec en haut les opérations précliniques (recherche fondamentale, études sur modèles...) et en bas le secteur clinique avec l'hôpital et le bloc opératoire.



Rattaché au CHU de Grenoble, Clinatéc reçoit des patients participant à des programmes de recherche clinique. Il était important pour le Pr Benabid que le centre soit lié au monde clinique.

Résolument tourné vers la haute technologie, Clinatéc réunit des moyens matériels ultra-modernes mais aussi des équipes pluridisciplinaires où roboticiens, mathématiciens, électroniciens, informaticiens, biologistes, neurologues, chirurgiens et personnel de soins travaillent ensemble à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Cette politique sert des objectifs ambitieux. Pour le Pr François Berger, neuro-oncologue et directeur de Clinatéc : « Nous vivons un moment unique du développement de la technologie et de la médecine. Des potentialités inégalées émergent et rendent l'espoir à des millions de malades. Les applications biomédicales les plus innovantes sont à portée de main ! » Une ambition qui se traduit par l'identification de projets phares et absolument révolutionnaires.

Clinatéc est fait pour créer des dispositifs biomédicaux innovants, en partant d'un concept pour aller jusqu'au traitement du malade. Il n'y a aucune structure similaire qui ait regroupé en un seul lieu des laboratoires et un modèle réduit d'hôpital. Pour en disposer, il fallait le créer.

Pr Alim-Louis Benabid,

neurochirurgien fondateur de Clinatéc, centre de recherche biomédicale Edmond J. Safra

Les projets de recherche

« Inventer aujourd'hui la médecine de demain » : avec une telle ambition, le centre Clinatéc ne s'interdit aucun rêve ni aucun projet de recherche.

● **Faire remarcher les tétraplégiques.** L'idée des chercheurs est de mettre au point un exosquelette qui, relié au cerveau, pourrait interpréter les intentions de mouvements de celui-ci. Si la mécanique des exosquelettes est déjà au point, tout se joue aujourd'hui sur l'émission des signaux électriques du cerveau et leur interprétation en termes d'action et de mise en mouvement.

● **Cibler les tumeurs.** Constatant que les traitements anticancéreux sont souvent très lourds et invasifs, l'idée est de pouvoir administrer le traitement directement sur la tumeur, à l'aide de dispositifs miniaturisés. En effet, des molécules très efficaces ont été découvertes en laboratoire, mais ne peuvent être utilisées en raison d'un mode d'administration insuffisamment ciblé qui entraîne de lourds effets secondaires.

● **Protéger les cellules du cerveau.** Un des projets phare du centre Clinatéc, qui présente les signes d'avancée les plus positifs, est le projet NIR (Near Infra Red). Il concerne les personnes atteintes de la maladie de Parkinson et vise à utiliser les propriétés neuroprotectrices de la lumière infrarouge pour protéger les cellules du cerveau touchées et dégradées par la maladie au fil du temps.

France Parkinson a soutenu financièrement l'équipe du Pr Benabid en 2011 pour démarrer ce projet. Les premiers résultats portant sur des modèles animaux ont été très positifs.

Le centre Clinattec

Le projet NIR (Lumière Proche InfraRouge) Que la lumière soigne !

Le projet NIR (Lumière Proche Infrarouge) consiste à mettre au point un système de neuroprotection en diffusant de la lumière infrarouge sur des zones très localisées et de manière minimalement invasive. Cécile Moro, chef de projet, et Florian Reinhart, en dernière année de thèse, nous présentent l'objet de leurs recherches et les premiers résultats qui semblent particulièrement prometteurs.

Une fois de plus, une rencontre est à l'origine de l'élaboration de ce projet de recherche : celle du Pr Benabid et du Pr John Mitrofanis de l'université de Sydney. Tous deux sont intéressés par les propriétés de la lumière infrarouge, mais alors que le Pr Mitrofanis développe une approche plus fondamentale, le Pr Benabid a l'idée d'inclure dans ce champ de recherche une démarche technologique, en vue d'une application neurochirurgicale proche de la neurostimulation.

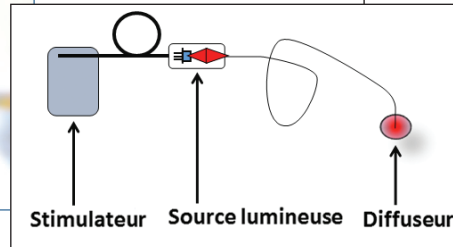
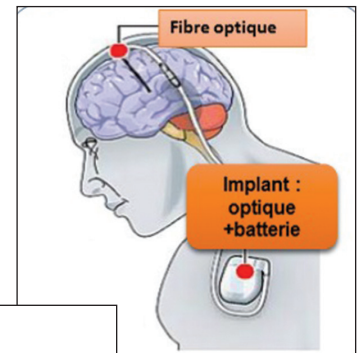
Le projet reçoit un accueil prudent de la communauté scientifique et des instances subventionnant les projets de recherche. France Parkinson débloque alors un premier financement de 140 000 €, qui permettra au projet de gagner en crédibilité et de trouver d'autres fonds, notamment du côté de la Michael J. Fox Foundation et du Crédit Agricole Sud Rhône-Alpes..

Un projet simple mais ambitieux

L'objectif est donc d'utiliser les propriétés de la lumière infrarouge pour protéger les neurones et éviter ou ralentir le développement de maladies neurodégénératives. Compte tenu de l'expérience et de l'expertise du Pr Benabid, la maladie de Parkinson est naturellement choisie pour vérifier ces hypothèses.

L'idée est d'amener la lumière infrarouge sur la zone concernée, en l'occurrence la substance noire, grâce à une méthodologie chirurgicale peu invasive. Ce nouveau mode opératoire, qui comporte moins de risques de destruction des tissus environnants, est en phase d'être breveté et pourra donc être dévoilé prochainement.

Le mécanisme en lui-même est pour sa part déjà théorisé. On se rapprocherait de la méthode utilisée pour la neurostimulation ; les électrodes seraient remplacées par de la fibre optique, et le stimulateur placé sous la clavicule (voir schémas page ci-contre). Le système a



L'application du système NIR s'apparente à celui de la neurostimulation.

été mis au point par l'ingénieur Claude Chabrol. Pour vérifier les hypothèses de départ, l'équipe pluridisciplinaire s'attelle à la réalisation des études et à l'analyse des résultats, en étroite collaboration avec les chercheurs de l'équipe du Pr J. Mitrofanis de Sydney. En tout, une quinzaine de personnes sont concernées et couvrent des spécialités allant de la biologie à la neurochirurgie en passant par l'optique ou l'imagerie médicale.

Vérifier la propriété neuroprotectrice de la lumière proche infrarouge

Avant d'envisager un futur à cette théorie, il est essentiel et primordial de s'accorder unanimement sur les propriétés neuroprotectrices de la lumière infrarouge. Pour cela, l'équipe a mis au point une série de tests comparatifs sur un groupe sain témoin de modèles animaux, un groupe malade et un groupe malade traité par la lumière infrarouge. L'étude et l'analyse comportementale sont accompagnées d'un score clinique afin de mesurer « la qualité de vie » du modèle animal. Avec les modèles rongeurs, les études comportementales ont été très satisfaisantes, démontrant qu'un groupe traité par la lumière infrarouge conservait ou retrouvait des facultés de mouvement et une autonomie comportementale absentes chez le groupe malade non traité. Pour déterminer précisément l'impact du traitement, des analyses histologiques (c'est-à-dire des tissus biologiques) ont été menées. Là encore, le résultat est très positif ; les données confirment l'observation, et la proportion de cellules dopaminergiques actives et saines est plus importante dans le groupe traité que dans le groupe non traité, sans pour autant rejoindre le groupe sain témoin.

Ces résultats ont été présentés au congrès des Neurosciences américaines à Washington. Dès lors, il est

permis à l'équipe de Clinathec d'affirmer que la lumière proche infrarouge a bien une propriété neuroprotectrice et d'émettre l'hypothèse qu'elle pourrait aussi avoir un rôle réparateur pour les cellules non fonctionnelles. Ainsi, dans le cas de la maladie de Parkinson – où lorsque les premiers troubles moteurs apparaissent, 60 % à 80 % des neurones ne sécrètent déjà plus de dopamine – un traitement par lumière proche infrarouge permettrait de protéger les 30 % de neurones fonctionnels restants, et peut-être même de rétablir la fonctionnalité des neurones non dégénérés mais dont la sécrétion de dopamine n'est plus opérationnelle. On mesure mieux la portée d'un tel projet et l'immense espoir que cela représente.

La prudence reste de mise

Afin de rester mesurée devant les attentes que de tels résultats peuvent susciter, l'équipe a d'abord dû s'assurer que les conclusions émises ne pouvaient pas être remises en cause par leurs différents protocoles expérimentaux. Des études complémentaires ont donc été menées sur différents modèles animaux soumis à la maladie de Parkinson, et l'on a pu constater une similarité dans les résultats.

Le rôle neuroprotecteur de la lumière proche infrarouge est donc maintenant reconnu, mais son mécanisme reste méconnu ! En effet, on ne sait pas encore très bien pourquoi cette propriété existe. L'hypothèse est qu'elle aurait un effet protecteur sur la mitochondrie (qui fournit l'énergie au reste de la cellule), l'aidant ainsi à lutter contre des facteurs dégénératifs. Une fois la théorie neuroprotectrice confirmée, il faut maintenant la comprendre, pour pouvoir l'optimiser et la sécuriser.



L'innocuité du traitement

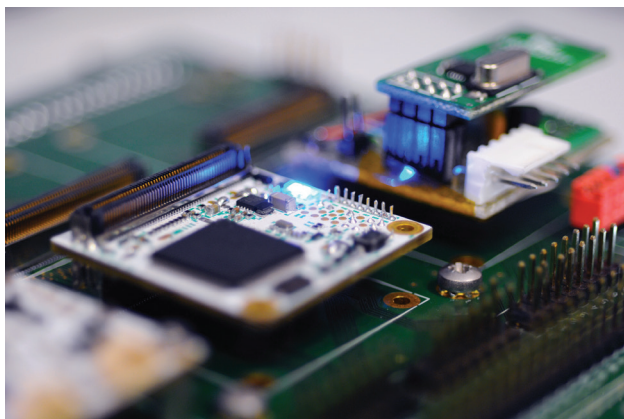
Dans une perspective thérapeutique, la question de la sécurité est prédominante. Les tests ont donc porté sur l'intensité lumineuse diffusée. La limite légale autorisée de réchauffement thermique est de deux degrés. Mais cette limite a été mise au point pour des traitements épidermiques. L'équipe de Clinatéc a choisi le seuil d'un degré comme plafond maximum de sécurité.

Le mode de diffusion

L'essentiel des recherches porte maintenant sur le mode de diffusion de cette lumière infrarouge. Les tests ont été élaborés selon une émission en discontinu, en continu, avant et après l'apparition de la maladie. Certains tests ont été menés par émission extracérébrale sur les souris, mais ce mode d'administration paraît impossible chez l'homme dans la mesure où la boîte crânienne est beaucoup plus épaisse, et où la lumière perd plus de la moitié de son signal par millimètre.

Le futur proche de la lumière infrarouge

La suite du projet s'annonce riche en expériences et va s'articuler autour de deux axes principaux. Tout d'abord entreprendre des études sur des modèles (primates et rongeurs) pour **identifier les dosages et fréquences d'émission les plus efficaces**. Pour parvenir à mesurer la dose *ad hoc*, il faut réussir à mesurer avec précision la quantité de lumière reçue sur la zone souhaitée, sans pour autant modifier le



cours de l'expérience. Cet équilibre entre la prise de mesure et le respect des conditions expérimentales est très délicat à trouver, et demande une grande synergie notamment avec les opticiens et les ingénieurs IRM ou d'imagerie médicale.

Puis, une fois les dosages et les fréquences mieux connus, l'équipe de Clinatéc va élaborer un essai clinique qui pourrait voir le jour d'ici trois ans. S'il s'avère fructueux, cet essai pourrait ouvrir des perspectives plus qu'intéressantes dans le parcours de soins de la maladie de Parkinson. ■

Le Pr Benabid à l'honneur

Après avoir reçu en septembre dernier le prestigieux prix Lasker de la recherche médicale (considéré comme un prélude au Nobel), pour avoir mis au point la neurostimulation cérébrale profonde avec le Pr Pierre Pollak, le Pr Alim-Louis Benabid a remporté, un mois plus tard, le Breakthrough Prize qui honore des avancées majeures dans la compréhension du monde vivant et dans l'augmentation de la durée de vie de l'homme. Enfin, en décembre, il s'est vu remettre le Lifetime Achievement Award de la North American Neuromodulation Society pour l'ensemble de sa carrière et, bien entendu, pour avoir bouleversé la quotidien des malades de Parkinson grâce à la neurostimulation.



Le Pr Alim-Louis Benabid « Chercher, c'est rêver ! »

Après la visite du centre et l'explication détaillée du projet NIR, la délégation a rencontré le Pr Alim-Louis Benabid. Ce dernier a répondu à quelques questions autour de la recherche sur la maladie de Parkinson.

Plutôt que de nouvelles molécules, le Pr Benabid voit des avancées dans d'autres domaines. La L-dopa a été une fantastique révolution et peut être considérée comme « la drogue miracle du siècle », dans la mesure où elle a aidé de manière très significative à diminuer les symptômes de la maladie.

Pour lui, la thérapie génique est une « bonne nouvelle potentielle ». Elle pourrait redonner aux cellules l'équipement génétique pour faire refunctionaliser ou revivre les cellules dégénérées ou dysfonctionnelles. En revanche, il reste prudent à propos de la greffe neuronale, encore trop risquée pour les malades.

Enfin concernant la neuromodulation, il n'y a pas de grandes révolutions à attendre, mais plutôt des améliorations localisées. Comme par exemple le projet d'intégrer quatre électrodes sur quatre zones bien distinctes, afin de mieux couvrir le noyau et diminuer les effets secondaires néfastes.

Le professeur travaille également, avec des partenaires internationaux, sur un projet où les stimulateurs disposeraient de seize canaux différents. Cependant, des difficultés apparaissent pour faire valider le protocole par l'ANSM.

Loin de se montrer pessimiste, le Pr Benabid a su garder l'enthousiasme et la volonté de ses débuts : imaginer, croire et rêver à une amélioration grâce à des idées innovantes exploitées à leur plus haut potentiel.

C'est dans ce contexte que s'écrit le projet NIR, dont le professeur estime « que les résultats sur les primates dépassent les espérances initiales ». Concernant l'essai clinique en cours de conceptualisation et dont le protocole doit là encore obtenir la validation de l'ANSM, le professeur nous a livré quelques informations. Des patients présentant l'expression de symptômes avancés seraient à retenir, mais également des patients tout récemment diagnostiqués. Or il se pose le problème des erreurs de diagnostic, dans la mesure où 16 % des diagnostiqués parkinsoniens s'avèrent faux après une année. De plus, pour les jeunes diagnostiqués, il sera compliqué de juger des résultats puisqu'il faut attendre cinq ou dix ans avant d'observer l'apparition des symptômes classiques ou non.

Une des clés de ce protocole sera également de bien utiliser le PET-scan, afin de mesurer au mieux l'évolution neuronale des personnes impliquées dans le protocole. Cependant, les lésions apparaissent toujours tardivement et le coût est plus élevé.

Mais avec son optimisme pragmatique, le professeur nous déclare : « Le jour où l'on veut rêver, on peut espérer que ce sera un traitement pré-protecteur, et le jour où l'on veut délirer on peut s'imaginer que ce sera un traitement curateur ». Dans la bouche d'un tel chercheur, ces paroles prennent toute leur dimension.

Un appel à libérer la recherche

Pour le Pr Benabid, les normes poussées à l'excès peuvent entraîner des chercheurs à abandonner des idées jugées trop nouvelles et coûteuses. Pour éclairer ses propos, le professeur cite également en exemple la loi Huriet, qui date de 1988 et qui constitue la référence en termes de législation liée à la recherche biomédicale, alors même qu'elle a été créée pour encadrer la recherche dans le secteur des cosmétiques. En effet, si cette loi avait été en application en 1987, le Pr Benabid pense que l'invention de la neurostimulation aurait pu ne pas voir le jour.