

LA Recherche

L'actualité des sciences

Parkinson

La découverte qui fait avancer la thérapie

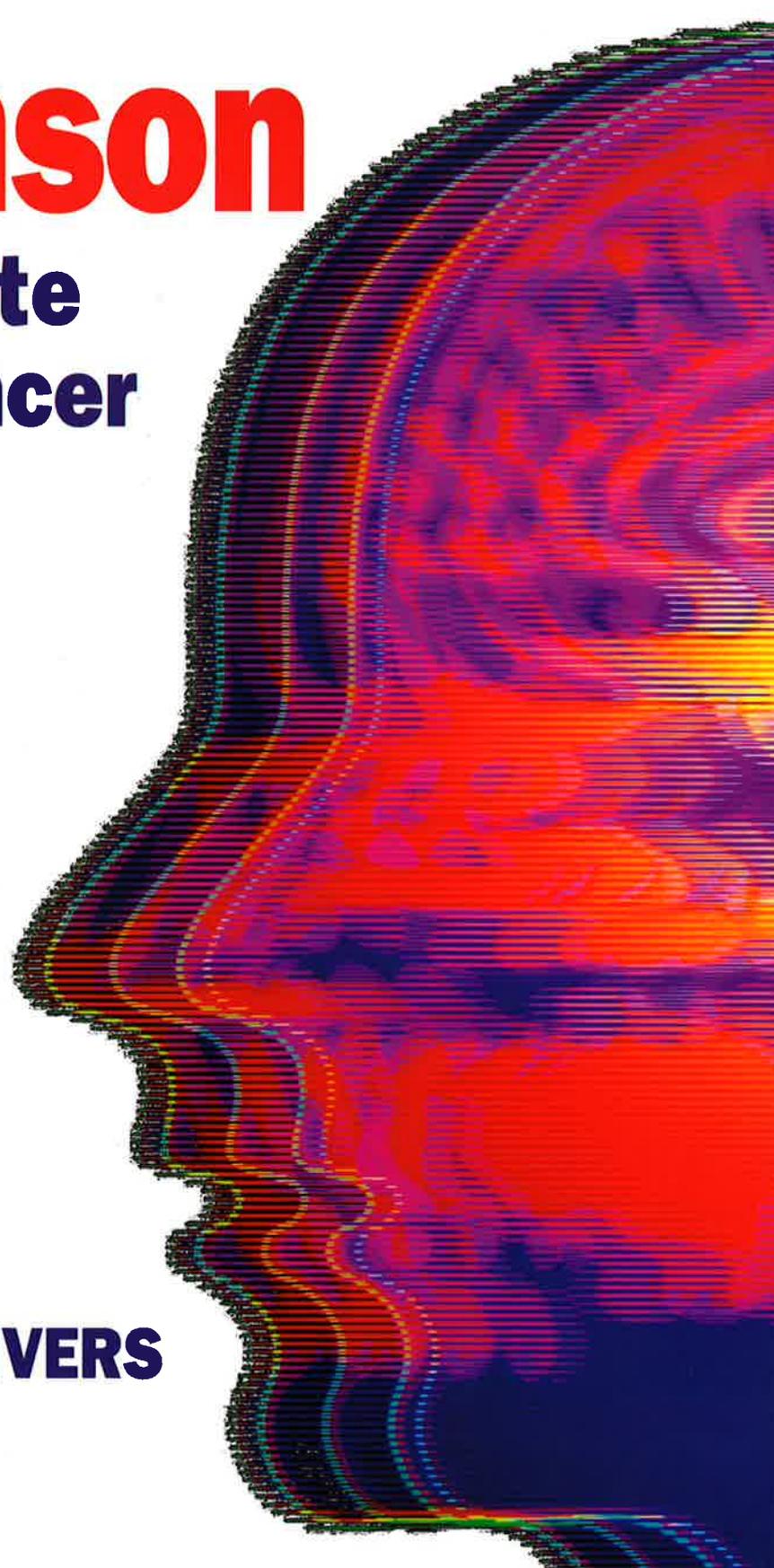


CLIMAT

Comment sauver les forêts

Astrophysique

ON A DÉTECTÉ LES PREMIÈRES ÉTOILES DE L'UNIVERS



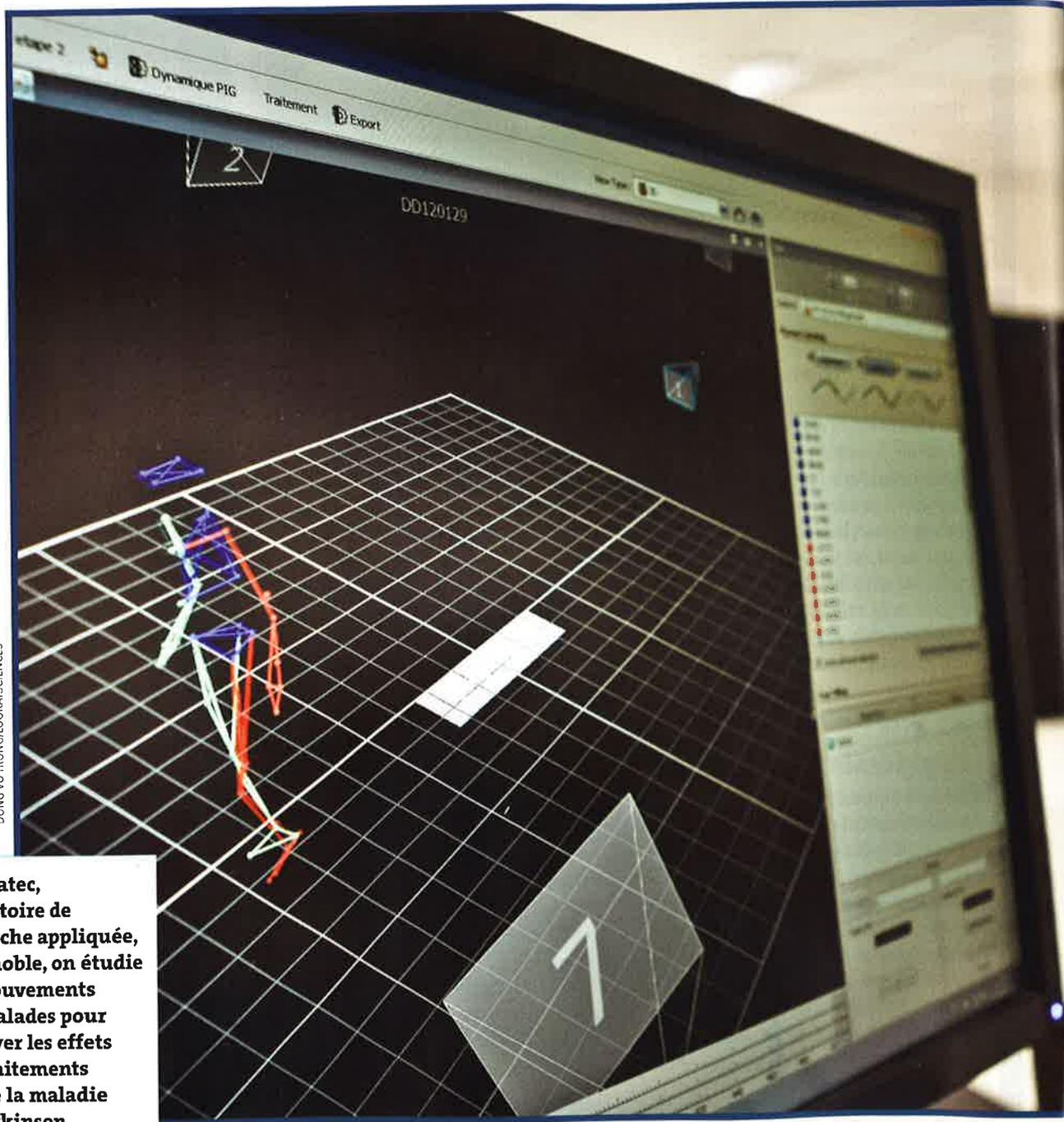
MENSUEL DOM 7,40 € - BEL 7,40 € - LUX 7,40 € - ALL 8,20 € - ESP 7,40 € - GR 7,40 € - ITA 7,40 € - POR 7,40 € - CAN 10,5 \$ CAN - CH 12,40 € - MAYOTTE 8,80 € - TOM SURFACE 970 XPF - TOM AVION 1620 XPF - ISSN 00295671

M 01108 - 503 - F: 6,40 € - RD



Trois stratégies Parkinson

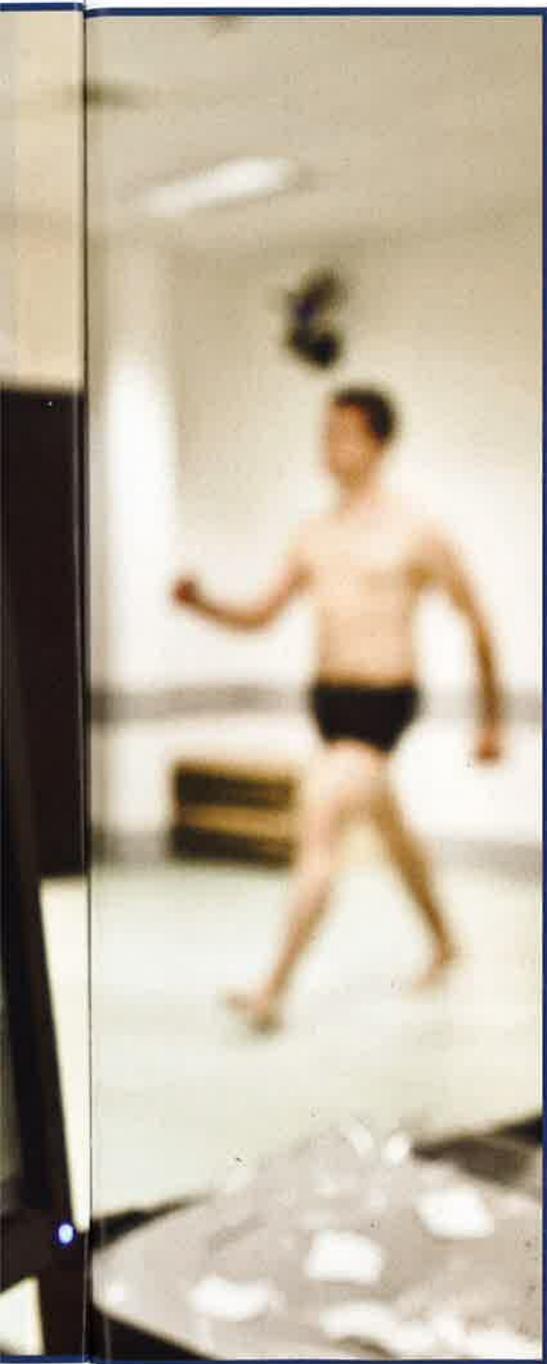
■ Dossier préparé par Mathias Germain



DUNG VO TRUONG/LOOKSCIENCES

À Clinatéc, laboratoire de recherche appliquée, à Grenoble, on étudie les mouvements des malades pour observer les effets des traitements contre la maladie de Parkinson.

s pour vaincre



La maladie de Parkinson s'attaque aux neurones producteurs de la dopamine, un neurotransmetteur essentiel pour le contrôle de la motricité. Ralentissement des mouvements, rigidité musculaire, tremblements, tels sont les symptômes dont souffrent au quotidien les malades. Des traitements existent pour supprimer temporairement ces symptômes. Mais de récentes découvertes réalisées par des équipes françaises vont plus loin. Elles ouvrent des pistes pour stopper la dégénérescence des neurones : stimuler les neurones à l'aide de la lumière infrarouge, traiter les anomalies d'une protéine à l'origine de la maladie, ou utiliser un vecteur viral pour apporter des molécules thérapeutiques.

- 1 Alim-Louis Benabid : « Les infrarouges redonnent de l'énergie aux neurones »** propos recueillis par Mathias Germain
- 2 Des mouvements sous contrôle**
par Mathias Germain
- 3 S'attaquer aux protéines folles**
par Anne Debroise
- 4 Soigner avec des gènes** par Mathias Germain



1 • ALIM-LOUIS BENABID

« Les infrarouges redonnent de l'énergie aux neurones »

Entretien De la stimulation cérébrale profonde pour traiter les symptômes de Parkinson à sa dernière découverte qui pourrait stopper la progression de la maladie, le neurochirurgien français revient sur une belle aventure scientifique. *Propos recueillis par Mathias Germain.*

À soixante-treize ans, Alim-Louis Benabid a des projets plein la tête. Enthousiaste, il s'apprête à expérimenter chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson une illumination par rayonnements proches de l'infrarouge : cette technique stopperait la progression de la maladie. Sur les modèles animaux, les résultats sont très encourageants. Le neurochirurgien grenoblois reste à la pointe de la recherche, vingt-huit ans après sa découverte de la stimulation électrique à haute fréquence dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson, qui a permis de traiter plus de 100 000 malades à travers le monde, et pour laquelle il a

reçu le prix Lasker 2014 (décerné par la Fondation Lasker depuis 1946, récompensant des personnalités de la recherche médicale clinique et fondamentale) et le Breakthrough Prize in life sciences 2015 (créé en 2013 par les fondateurs de Facebook, de Google et de 23andMe).

Ses travaux ne se résument pas à Parkinson. En 2009, avec l'appui du CEA et le soutien de la fondation Edmond J. Safra, il crée Clinatex, un laboratoire hors normes rassemblant dans un même lieu des médecins, des biologistes, des mathématiciens, des roboticiens... Avec une stratégie : puiser dans la recherche fondamentale les nouvelles ressources qui permettent de mettre au point des traitements utiles aux malades. >>>

« Les infrarouges redonnent de l'énergie aux neurones »

>>> LA RECHERCHE : Comment avez-vous découvert les effets de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ?

ALIM-LOUIS BENABID : C'est en faisant les préparatifs pour une opération chirurgicale chez une personne souffrant de tremblement essentiel, une maladie neurologique, que j'ai observé les effets de la stimulation électrique à haute fréquence. Cette opération vise à détruire une petite partie du thalamus, le noyau Vim, noyau central intermédiaire, ce qui permet de supprimer le tremblement. Pour repérer très précisément ce noyau d'une dizaine de millimètres, on utilise une stimulation électrique à basse fréquence. En effet, l'excitation de ce noyau déclenche les tremblements du patient : on sait ainsi qu'on a localisé la cible à opérer. C'est en modulant les paramètres de ce stimulateur que je me suis aperçu que le patient arrêta de trembler quand j'augmentais la fréquence des stimulations au-dessus de 100 hertz [1]. Une véritable surprise

Ses dates clés

> **1987.** Découverte des effets de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence sur la maladie de Parkinson.

> **1988-2006.** Directeur de l'unité de recherche Inserm Neurobiologie préclinique.

> **1989-2005.** Chef du service de neurochirurgie au CHU de Grenoble.

> **1993.** Traitement du premier malade parkinsonien par stimulation cérébrale profonde.

> **2009.** Lancement du projet de laboratoire Clinathec, à Grenoble.

> **2011.** Le laboratoire Clinathec est opérationnel.

> **2014.** Lauréat du prix Lasker.

> **2015.** Lauréat du Breakthrough Prize.

car, à cette époque, la stimulation électrique était connue pour ses effets excitateurs et non inhibiteurs. **Avez-vous immédiatement perçu l'intérêt de cette observation pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson ?**

A.-L.B. : Oui, car les tremblements font partie des trois symptômes importants de la maladie de Parkinson. En 1990, l'attention s'est portée sur le noyau subthalamique, un des noyaux gris centraux du cerveau, dont le rôle dans le contrôle de la motricité venait d'être démontré par Mahlon DeLong, à l'université Emory, à Atlanta aux États-Unis, et par Tipu Aziz à l'université d'Oxford en Angleterre, puis ensuite par Abdelhamid Benazzouz à l'université de Bordeaux. Grâce à ces travaux, nous avons pu assez vite appliquer la technique chez des malades : le premier a été opéré à Grenoble en 1993. Cela s'explique par le fait que nous n'avons pas eu à inventer d'appareil nouveau. Surtout, la stimulation cérébrale profonde pré-

sente l'avantage d'être réversible, modulable et non destructrice [2]. Aujourd'hui en France, 17 services de neurochirurgie l'appliquent sur la maladie de Parkinson avec, pour les services les plus actifs, une cinquantaine d'opérés par an.

Concrètement, en quoi consiste la stimulation cérébrale profonde ?

A.-L.B. : Le principe consiste à implanter deux électrodes très fines dans le noyau subthalamique de chaque hémisphère. Cela se fait grâce à la stéréotaxie, technique d'imagerie qui permet de définir une position très précise dans l'espace, et de faire une chirurgie mini-invasive. Les deux électrodes sont reliées à une batterie, comme un pacemaker, placé sous la peau du patient au niveau de la clavicule. La stimulation est réglée en haute fréquence, 130 hertz, avec un voltage entre 1 et 4 volts suivant le malade. C'est du sur-mesure. À peine le système calé, l'effet est spectaculaire : le malade n'a plus de tremblements ni aucun des troubles moteurs qui apparaissent après plusieurs années de traitement médicamenteux.

À quel moment de la maladie la stimulation cérébrale profonde est-elle indiquée ?

A.-L.B. : Ce traitement intervient en deuxième intention. Au départ, lorsque la maladie est diagnostiquée, le malade reçoit un traitement médicamenteux, qui va pallier le déficit de dopamine dans le cerveau. La maladie de Parkinson correspond à une destruction des neurones qui produisent cette molécule. Il s'agit d'un neurotransmetteur essentiel pour les neurones des noyaux gris centraux, comme le thalamus. Privés de dopamine, les neurones de ces noyaux ne peuvent plus correctement transmettre l'influx nerveux. Cela provoque des dysfonctionnements dans le contrôle des mouvements, comme une lenteur dans le mouvement des membres (akinésie), une rigidité musculaire qui bloque les articulations, et des tremblements des mains et des pieds au repos. Ces troubles affectent également le visage, notamment les muscles liés à l'élocution. Les symptômes de la maladie apparaissent lorsque 70 % environ des neurones de la substance noire ont été détruits.

Quel effet ce traitement médicamenteux a-t-il sur le patient ?

A.-L.B. : Dans les minutes qui suivent la prise du médicament, les symptômes sont réduits. La situation du malade s'améliore, jusqu'à retrouver un état quasiment normal. C'est tellement efficace qu'on parle de « lune de miel » pour le malade. Mais au bout de plusieurs années de traitement, le malade commence à avoir des complications liées à l'administration répétée du

traitement. En effet, chaque fois que le malade prend un comprimé, c'est comme si les récepteurs de la dopamine, situés au niveau des synapses des neurones, prenaient un coup de poing, et ils finissent par perdre leur souplesse de fonctionnement. Au bout de cinq à dix ans, en fonction de la personne et des doses de traitements, les récepteurs de la dopamine ne répondent plus de façon souple et harmonieuse, mais de façon binaire, en mode « on/off », comme un interrupteur. Quand ils sont « allumés », le traitement est efficace. À l'inverse, quand ils sont « éteints », le malade a des mouvements ralentis. Le traitement est alors modifié, et la prise des doses est de plus en plus rapprochée. Les malades tombent de Charybde en Scylla : l'intensification du traitement provoque l'apparition de dyskinésies, mouvements involontaires et incontrôlés, en période « on ». Et en période « off », les malades ont des rigidités et des blocages.

Faut-il alors penser à la stimulation cérébrale profonde ?

A.-L.B. : Oui, notamment la stimulation du noyau subthalamique. Elle supprime globalement l'ensemble des symptômes de la triade : tremblement, akinésie et rigidité. Au tout début, les effets de la stimulation électrique à haute fréquence sont aussi spectaculaires que les médicaments. Mais attention, ce traitement n'est pas indiqué à tous les patients. D'ailleurs, la réponse aux médicaments permet souvent de prédire la réponse à la stimulation.

Sait-on précisément comment la stimulation cérébrale profonde agit sur les neurones ?

A.-L.B. : Tout ce que l'on sait, c'est que cela marche... Mais on ne connaît pas les mécanismes. On sait que cette stimulation interfère beaucoup avec les circuits de neurones qui utilisent la dopamine et qu'elle ne crée pas de lésions ni de modification organique [3]. Tout le monde cherche à comprendre. Pour moi, toute une série de mécanismes agissent conjointement et simultanément. Il faut préciser que la stimulation électrique n'est pas un phénomène qui agit seulement tout au bout de la pointe de l'électrode... Elle a une action diffuse. Or dans ces zones du cerveau, il existe une grande variété de cellules : il y a des neurones de différentes catégories, qui fonctionnent avec différents types de neurotransmetteurs, des synapses, des fibres... Et nous, on arrive dans cette zone avec nos « orages électriques » ! Donc on influence beaucoup de choses. J'ai proposé qu'on parle d'inhibition fonctionnelle, car il est clair que les neurones qu'on stimule ne fonctionnent plus ensemble, donc ils semblent inhibés. Cameron

McIntyre, de l'université Case Western Reserve à Cleveland, aux États-Unis, qui travaille beaucoup sur ces questions, parle de « *lésion informationnelle* » [4] : la stimulation interromprait le passage de signaux anormaux dans les noyaux cérébraux. Cela agirait comme un brouillage.

Quelle est la durée des effets bénéfiques de la stimulation cérébrale profonde ?

A.-L.B. : Si la stimulation est stoppée, les effets bénéfiques ne durent qu'une ou deux secondes ! La réversibilité est totale. C'est une des raisons du succès de la méthode. Cela a permis de cibler des zones réputées intouchables, comme le noyau subthalamique. Une hémorragie dans ce noyau provoque l'hémiballisme, mouvements anormaux involontaires de projection en avant de la racine des membres, très brusques, très épuisants ! Des cas de décès par épuisement ont été décrits... Ensuite, tant que la stimulation (bien réglée) est maintenue, les effets bénéfiques durent... Le problème est que nous agissons seulement sur les symptômes.

Pendant ce temps, la maladie continue d'évoluer. D'autres circuits de neurones sont aussi atteints de

dégénérescence, comme le système nerveux végétatif. Conséquence : des troubles digestifs, cardiaques, vésicaux apparaissent. Donc au fur et à mesure de la dégénérescence, on voit apparaître tout un cortège de symptômes nouveaux qui, eux, touchent des secteurs différents du corps et qui ne répondent ni à la pharmacologie, ni à la stimulation cérébrale à haute fréquence.

Jusqu'à présent, aucun traitement ne peut bloquer le développement de la maladie.

A.-L.B. : C'est le challenge. Plusieurs travaux de recherche sont menés pour trouver un traitement. En particulier de quoi empêcher les neurones producteurs de dopamine de dégénérer. Obtenir cet effet neuroprotecteur est devenu le Saint Graal des neurologues. Tout le monde cherche. Et il y a beaucoup de pistes, comme la thérapie génique. De notre côté, en 2010, nous avons découvert avec John Mitrofanis, de l'université de Sydney, quelque chose de très intéressant : l'illumination à l'aide de rayonnements proches de l'infrarouge.

De quoi s'agit-il ?

A.-L.B. : À l'instar de la stimulation électrique, nous utilisons un dispositif placé à l'intérieur du cerveau. Mais pour stimuler les neurones, cette technique diffuse des rayons proches de l'infrarouge, c'est-à-dire de la lumière dont la longueur d'onde est comprise entre 600 et >>>

Le Saint Graal : empêcher les neurones producteurs de la dopamine de dégénérer

« Les infrarouges redonnent de l'énergie aux neurones »

>>> 1 000 nanomètres. Nos travaux ont montré que l'exposition des neurones producteurs de dopamine à ce type de rayonnement stimule leur métabolisme.

Cela a-t-il été découvert fortuitement, comme la stimulation cérébrale profonde ?

A.-L.B. : Non, la littérature scientifique nous a mis sur la piste. Des études ont montré les bénéfices de la lumière, notamment infrarouge, sur des états de stress et de souffrance cellulaire. Des collaborateurs de John Mitrofanis avaient ainsi réalisé des expériences sur des cultures de cellules soumises à diverses formes de stress ou d'inflammation. Sachant que les rayons proches de l'infrarouge peuvent pénétrer dans les tissus organiques jusqu'à près de 3 centimètres de profondeur, nous avons eu l'idée d'exposer des souris malades avec l'espoir qu'un rayonnement externe puisse agir à l'intérieur de leur cerveau.

Comment cette expérience a-t-elle été réalisée ?

A.-L.B. : Nous avons réalisé cette expérience sur des souris et leur avons injecté une toxine, le MPTP, qui s'attaque aux neurones dopaminergiques de la substance noire. Elles ont ainsi les mêmes symptômes que la maladie de Parkinson. Une partie de ces animaux a été exposée à

Clinattec a pour objectif de créer des dispositifs biomédicaux innovants

des lampes diffusant un rayonnement proche de l'infrarouge. Résultat : nous nous sommes aperçus que les animaux exposés perdaient beaucoup moins de neurones dans la substance noire que les autres, entre 35 et 45 % [5]. Forts de ce résultat, nous nous sommes lancés dans une série d'expérimentations avec pour objectif d'accéder à une application chez l'homme.

Une source externe de rayonnement infrarouge est-elle capable d'atteindre la substance noire chez l'homme ?

A.-L.B. : Non, des rayons diffusés par une lampe externe ne pénètrent pas suffisamment en profondeur dans le cerveau pour que les deux substances noires soient exposées. Celles-ci sont à 10, 12 centimètres de profondeur, donc il nous a fallu imaginer comment procéder. C'est là que mon expérience de la stimulation électrique a servi. J'avais développé des techniques mini-invasives pour faire de la stimulation cérébrale en plein milieu du cerveau. Nous les avons donc utilisées chez la souris [6], puis chez le singe.

Quel est le dispositif technique ?

A.-L.B. : De façon schématisée, nous leur implantons une fibre optique connectée à une source laser, elle-même connectée à une batterie qui est exactement la même que celle que nous utilisons pour la stimulation cérébrale profonde. La fibre est implantée en direction du troisième ventricule, une cavité située entre les deux hémisphères cérébraux, pile sur la ligne médiane, à hauteur des deux noyaux de la substance noire à droite et à gauche, qui comportent les cellules dopaminergiques. La cible n'est plus le noyau subthalamique, mais les substances noires.

Quels résultats obtenez-vous ?

A.-L.B. : Il y a quelques mois, nous avons obtenu les résultats d'une expérience de plusieurs semaines chez le singe, chez qui on provoquait la maladie avec le MPTP. Les animaux qui reçoivent correctement les infrarouges ont pratiquement un comportement identique à la normale, et on constate une perte neuronale très minime, voire nulle. C'est un résultat assez incroyable.

Toutefois, les neurones sont touchés par la toxine MPTP, pas par la maladie de Parkinson...

A.-L.B. : Certes, ce ne sont pas des malades, ce n'est pas la maladie de Parkinson. Mais le MPTP est un des modèles les plus utilisés pour modéliser la maladie. En outre, sachez que nous avons aussi lancé des expérimentations avec d'autres modèles mimant la maladie de Parkinson en espérant démontrer que, là aussi, on ralentit ou stoppe la perte neuronale. C'est peut-être le début d'une belle aventure scientifique !

Cette fois, savez-vous ce qui se produit dans les neurones de la substance noire ?

A.-L.B. : Oui, même s'il reste encore beaucoup de choses à comprendre, on a une meilleure explication du mécanisme par rapport à la stimulation cérébrale profonde. Nous savons depuis longtemps que la mort d'une cellule, et d'un neurone en particulier, est associée à une dégradation de leurs mitochondries, usines énergétiques des cellules. Or les mitochondries contiennent des enzymes, comme la cytochrome C oxydase, qui sont photosensibles. C'est un peu comme la chlorophylle chez les plantes, qui absorbe la lumière et fabrique de l'énergie. Dans le cas des mitochondries, la cytochrome C oxydase absorbe la lumière dans la bande du proche infrarouge. Ce phénomène stimule la chaîne de transport des électrons. Et cela augmente la production d'ATP, molécule qui fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme des cellules. Autrement dit, le rayonnement infrarouge redonne de l'énergie aux neurones producteurs de la dopamine de la substance

noire, attaqués par la maladie. Cela les empêche de mourir. On a donc un effet neuroprotecteur. **Le dispositif utilisé chez l'animal est-il applicable à l'homme ?**

A.-L.B. : Il faudra l'adapter. Sur le principe, le modèle est identique à celui que nous avons fabriqué. Mais la fibre optique sera plus longue, pour atteindre le fond du troisième ventricule d'un cerveau humain. Chaque matériau doit résister le plus longtemps possible aux contraintes du milieu organique. Et il faudra que le dispositif réponde de façon encore plus drastique aux normes de sécurité et de biocompatibilité. Le prototype utilisé chez l'animal a été fabriqué à Clinathec, à Grenoble, avec la collaboration du Leti, laboratoire du CEA spécialisé dans les micro et nanotechnologies. Actuellement, nous développons un dispositif qui soit utilisable chez l'homme, en espérant pouvoir prochainement débiter la phase d'un essai clinique.

Vous venez d'évoquer Clinathec. Présentez-nous ce laboratoire étonnant !

A.-L.B. : C'est la réalisation d'un rêve. Je voulais réunir dans une même unité de lieu, d'action et de temps des disciplines différentes pour avoir la meilleure conjonction entre les idées des uns et les compétences des autres. Au cours de ma carrière, à l'hôpital, au laboratoire, à la faculté de médecine, j'ai constaté que l'éloignement des structures induisait une viscosité et une lenteur dans les rapports humains qui découragent les tentatives de réalisation commune. Clinathec est né de ma rencontre avec Jean Therme, directeur du pôle Recherche technologique au CEA. Nous sommes convaincus que le rapprochement de la recherche médicale et technologique peut changer le destin de millions de malades, souffrant de maladies neurodégénératives, de cancers ou de tétraplégies. Clinathec permet ce rapprochement. Il rassemble des mathématiciens, des biologistes, des médecins, des ingénieurs, des techniciens, des animaliers, des administratifs... L'objectif : créer des dispositifs biomédicaux innovants, du concept fondamental jusqu'au traitement du malade. La sécurité du malade est une priorité.

Comment est équipé Clinathec ?

A.-L.B. : Clinathec a ouvert ses portes en 2011. C'est un bâtiment de 6 500 m² qui regroupe une plate-forme technique où sont conçus des dispositifs technologiques de pointe, une animalerie pour réaliser les essais précliniques et un secteur clinique de six chambres doté des meilleurs équipements. Il contient un vaste bloc opératoire équipé de robots pilotés depuis une salle de commande adjacente, d'une puissante IRM qui peut être déplacée sur le champ opératoire et réaliser



CLINATHEC

des images du cerveau durant une opération ou une injection de médicament. Le premier malade souffrant d'une tumeur au cerveau a été opéré en octobre 2013. Il s'agit d'un lieu unique en France.

Quels sont les grands projets en cours ?

A.-L.B. : L'un des plus ambitieux est le développement d'un exosquelette piloté par la pensée pour les tétraplégiques. Ce projet BCI (« brain-computer interface ») associe deux implants mesurant l'activité du cortex, des algorithmes interprétant les signaux cérébraux relatifs aux intentions de mouvements, et l'exosquelette pesant 70 kg, batteries et ordinateurs inclus, baptisé EMY (Enhancing Mobility). Ces éléments ont été testés et approuvés par la réglementation française en matière de dispositifs médicaux. Un dossier de demande d'essai clinique a été déposé il y a quatre mois auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du Comité de protection des personnes. Une fois le feu vert obtenu, nous serons prêts à effectuer des essais chez l'homme. Le développement d'outils miniaturisés pour relever des empreintes moléculaires et cellulaires de tumeurs cancéreuses, ou pour délivrer des médicaments au cœur de ces tumeurs, est aussi en cours.

Miniaturisation, robotisation, cerveau... vos recherches ne suscitent-elles pas de faux espoirs ou à l'inverse de la défiance ?

A.-L.B. : Bien sûr, le développement de Clinathec a fait l'objet de certaines oppositions. Et on m'a accusé de faire du « transhumanisme »... Un terme très à la mode. Mais je n'ai qu'une ambition, celle d'être au service des malades et d'améliorer leur quotidien. En aucun cas nous ne cherchons à transformer les humains. Nos travaux se font dans le respect des nombreuses réglementations, avec l'aval des organismes de contrôle. Que les nouvelles technologies suscitent des débats éthiques, des interrogations de la part de la société, est parfaitement normal. Clinathec n'est pas une tour d'ivoire. Mais si nous avons reçu des messages de crainte, nous avons également reçu des demandes de participation de la part de malades. Là aussi, il faut rester prudent. Ne pas promettre de solution miracle. ■

Le laboratoire Clinathec, à Grenoble, développe le projet d'un exosquelette baptisé EMY, piloté par la pensée, pour aider les tétraplégiques.

[1] A.-L. Benabid et al., *Appl. Neurophysiol.*, 50, 344, 1987.

[2] P. Limousin et al., *Lancet*, 345, 91, 1995.

[3] P. Krack et al., *N. Engl. J. Med.*, 349, 1925, 2003.

[4] A. Chaturvedi et al., *J. Neural Eng.*, doi: 10.1088/1741-2560/10/5/056023, 2013.

[5] V. Shaw et al., *The Journal of Comparative Neurology*, 518, 25, 2010.

[6] C. Moro et al., *Journal of Neurosurgery*, 120, 670, 2014.