



Paris, le 8 septembre 2014

**L 'académicien Alim-Louis Benabid,
pionnier dans le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson,
reçoit le Prix « Lasker~DeBakey Clinical Medical Research »**

Alim-Louis Benabid, élu membre de l'Académie des sciences en 2002, recevra à New York vendredi 19 septembre 2014 le Prix « Lasker~DeBakey Clinical Medical Research » de la Fondation Albert et Mary Lasker. Il partage ce Prix (250 000 dollars) avec l'américain Mahlon R. DeLong, de l'université Emory à Atlanta (Georgie) « pour leurs contributions parallèles au développement de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence du noyau subthalamique, une technique chirurgicale qui réduit les tremblements et restaure la fonction motrice chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée¹ ».

En 1987, Alim-Louis Benabid est neurochirurgien des hôpitaux et professeur de biophysique à l'université Joseph Fourier (UJF). Aussi, lorsqu'il fait une découverte en soignant un patient atteint de « tremblement essentiel » -une maladie neurologique dont les symptômes comportent un tremblement voisin de celui qui affecte les personnes atteintes de la maladie de Parkinson²-, il en saisit aussitôt la portée pour le soulagement des malades et pour l'avancée des connaissances. C'est au cours de la phase classique de préparation de l'opération que l'inattendu survient. Traditionnellement, on fait passer dans le cerveau du patient un courant faible, à l'aide d'électrodes reliées à un stimulateur et fixées à environ 10cm de profondeur. Cette stimulation profonde à basse fréquence (30 Hz environ, soit 30 impulsions par seconde) excite les zones du thalamus : grâce aux enregistrements de microphysiologie et aux effets sur le patient, sensitifs (fourmillements...) ou moteurs (contractions...), le chirurgien repère la zone cible à détruire. Ce jour-là, Alim-Louis Benabid, en modifiant la fréquence, observe qu'à 100 Hz, la neurostimulation supprime les tremblements. Sa découverte bouleverse un dogme : la stimulation est normalement synonyme d'excitation. Là, paradoxalement, elle agit au contraire à la manière d'une lésion ; au

¹ <http://www.laskerfoundation.org/awards/2014clinical.htm>. Parmi les précédents lauréats du prix Lasker~DeBakey Clinical Medical Research, figurent les membres de l'Académie des sciences Luc Montagnier (1986), Etienne Emile Baulieu (1989), Pierre Chambon (2004), Alain Carpentier (2007).

² La maladie de Parkinson : <http://www.franceparkinson.fr/docs/la-maladie.php>.
Le tremblement essentiel : <http://www.aptes.org/tremblement-essentiel/>



lieu d'exciter le signal, qui se traduit ici par des tremblements, elle l'inhibe ! Entre les mains du connaisseur, le réglage instrumental s'est transformé en une innovation médicale féconde. Un exemple qui illustre de manière éclatante le propos de Louis Pasteur : « ... dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés. ».

Alim-Louis Benabid est un Grenoblois de souche. Né de père médecin et de mère infirmière le 2 mai 1942, il a vu le jour au CHU dont il dirigera en 1989 le service de neurochirurgie pour 3 mandats successifs. Pendant les 27 ans qui suivront sa découverte et qui le mèneront au prestigieux Prix Lasker décerné le 19 septembre 2014, il améliorera -avec d'autres- la technique de stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, circonscrivant les cibles adaptées à chaque maladie (Parkinson, épilepsie etc...). Il contribue au développement industriel de la robotique neurochirurgicale (microscope opératoire guidé par l'image, robot stéréotaxique). Et il soigne plus de 600 personnes atteintes de la maladie de Parkinson. En tant que PU-PH (Professeur des Universités - Praticien Hospitalier), il assume les trois axes de sa mission -soins, recherche et enseignement- avec passion, engagement et réflexion, dirigeant de front un service hospitalier, un laboratoire doublé d'une unité Inserm, et une chaire d'enseignement. Quand sonne en 2007 l'heure implacable de la retraite, il préfère concrétiser un rêve : réunir en un seul lieu tous les acteurs de la recherche préclinique, par définition multidisciplinaire, transversale et high-tech. Le malade, grand bénéficiaire de cette osmose, participerait lui aussi à ce modèle réduit d'hôpital dédié à imaginer et produire les traitements de demain. Son projet a pris corps au CEA-Grenoble et s'appelle Clinatéc.

Parallèlement, de l'autre côté de l'Atlantique, Mahlon DeLong avec qui l'académicien partage son Prix, identifie chez le singe une petite zone profonde du cerveau (10x6x3mm!), appelée le « noyau subthalamique », dont le rôle est prépondérant dans le contrôle du mouvement ; si on détruit de manière précise des points de cette zone chez un singe montrant des symptômes parkinsoniens -tremblements, raideur, mouvements lents- on supprime non seulement les tremblements, comme le ferait une lésion effectuée dans le thalamus, mais la triade de symptômes. Mais une mauvaise précision de la lésion peut avoir des effets secondaires dramatiques comme la paralysie. Alors que la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, qui agit *via* de fines électrodes fixées dans le noyau subthalamique et reliées à un stimulateur implanté sous la peau, produit le même effet sans les risques. Comme cela se confirme depuis le premier patient parkinsonien opéré par Alim-Louis Benabid en 1993, 100 000 malades ont bénéficié de la technique dans le monde, qui est devenue la technique neurochirurgicale de référence pour cette maladie. Sur cette cible, (le noyau subthalamique) ou sur le pallidum, un



autre « noyau » cérébral, la technique arrête une complication de la maladie de Parkinson, les dyskinésies, mouvements violents et désordonnés qui surviennent chez des patients résistants à la médication pharmaceutique : un précurseur de la dopamine administré aux malades dont les «substances noires compactes» (siège des neurones dopaminergiques) ont dégénéré. Depuis l'invention par Arvid Carlsson (Prix Nobel 2000) du précurseur de la dopamine³, la levodopa, et son utilisation en 1963 par George Cotzias (Prix Lasker 1969), la technique d'Alim-Louis Benabid est considérée comme la plus grande avancée thérapeutique dans le domaine de la maladie de Parkinson.

Le lauréat revient ci-dessous, pour l'Académie des sciences, sur son parcours.

Dans quel contexte avez-vous découvert les effets bénéfiques de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ?

Passionné depuis toujours par le cerveau et adepte de la médecine expérimentale au sens où l'entendaient Claude Bernard et Pasteur, j'ai voulu compléter ma thèse de doctorat en médecine (1970) par un doctorat en physique (1978). Traitant à l'hôpital en tant que neurochirurgien des tumeurs cérébrales, je choisis de faire un stage au Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information (LETI) au CEA, à Grenoble. Je pouvais y appliquer la physique à la biologie, approfondir ma connaissance des liens permanents entre électricité et biologie, modéliser mathématiquement la pression intracrânienne, faire de l'imagerie animale par fluorescence, etc. Et j'y ai noué des liens durables, source de coopérations ultérieures. Nommé *Professeur de médecine et chirurgie expérimentales et comparées* et soutenu par mon patron, Jacques de Rougemont, à l'origine du service de neurochirurgie du CHU de Grenoble (en vrai patron de médecine il fut un père et un maître), je suis allé me former un an (1979-1980) à la neuropharmacologie préclinique, au Salk Institute (San Diego, Californie) dans le laboratoire de Floyd Bloom. J'y ai confirmé mon goût pour une recherche appliquée orientée vers l'objectif de soigner, et vérifié les atouts de la stimulation électrique pour réduire la douleur.

Cette approche et ma double formation de physicien et d'expérimentaliste m'ont servi lorsqu'en 1987, je modulais les paramètres d'un stimulateur pré réglé pour les basses fréquences. La stimulation électrique à basse fréquence du thalamus était en effet un préalable pour repérer les zones cibles à détruire. Il faut savoir que les décharges d'un courant faible dans le parenchyme du cerveau -un tissu à la consistance de l'oeuf mollet- ne supprime pas la conscience des patients opérés, dont les réactions guident justement le chirurgien. En ce cas précis, le patient s'arrêta de trembler quand j'augmentai la fréquence des stimulations à 100 Hz.

³ Voir http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/press-fr.html



L'effet recherché était identique à celui d'une lésion, sauf qu'il était là obtenu par un traitement modulable, réversible et quasi-anodin !

... Vous n'aviez donc pas fait d'expérimentation animale au préalable ?

Non, pas dans ce cas particulier. Je suis un défenseur de l'expérimentation animale, quand on la limite à la stricte nécessité. Dans toute recherche préclinique, elle doit être la règle. Et que ce soit pour déterminer de nouvelles cibles cérébrales pour l'électrostimulation profonde à haute fréquence, ou pour en élargir les indications (dystonies, épilepsies, algies faciales, certains troubles obsessionnels compulsifs etc.) la preuve du concept chez l'animal a toujours eu lieu quand un modèle animal est disponible. Mais ma découverte en 1987 avait lieu dans un contexte clinique, à l'hôpital ; l'instrument et la technique de stéréotaxie qui solidarise la tête du malade avec un ensemble d'appareils m'étaient familiers. Homme systématique par nature, je réglais le neurostimulateur relié aux électrodes progressivement, d'une façon fine et réversible, les réactions du malade sous contrôle étant mes meilleurs garde-fous. C'est d'ailleurs le côté rationnel de la manipulation, pour les maladies telles que Parkinson, dystonies (contorsions désordonnées avec des membres distordus) et autres maladies neurologiques motrices : l'endroit que l'on veut stimuler est celui qui déclenche immédiatement l'inhibition recherchée !

Votre méthode a-t-elle été rapidement généralisée ?

Oui. C'est une autre chance : nous n'avons pas eu à imaginer un appareil nouveau, spécifique. J'ai simplement utilisé en périphérie de sa capacité un appareil du commerce ; son maximum (100 Hz) s'est avéré, par un heureux hasard, le seuil à partir duquel la stimulation en profondeur du thalamus supprimait les tremblements (aujourd'hui les appareils pour la stimulation cérébrale profonde sont réglés à 130 Hz). C'est pourquoi la méthode a pu être rapidement diffusée ; 17 services de neurochirurgie l'appliquent aujourd'hui en France sur la maladie de Parkinson, avec pour les services les plus actifs, une cinquantaine d'opérés par an.

Mais cette rapidité est exceptionnelle. Surtout aujourd'hui : les organismes de contrôle tels que l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui s'est substituée à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, Afssaps) ont tendance à appliquer très rigoureusement le principe de précaution pour l'industrialisation et la mise sur le marché d'un prototype de recherche ; il s'agit d'éviter au maximum la survenue de complications imprévues. Si nous avions eu à mettre au point un



appareil nouveau en 1987, nous serions peut-être toujours en train d'attendre leur feu vert, comme c'est le cas pour certains capteurs de notre programme d'exosquelette ⁴ !

En 2007, à l'âge « légal » de la retraite, vous donnez une nouvelle dimension à votre activité, avec des programmes très ambitieux. Pourquoi ?

J'avais un rêve... avoir un endroit où je peux opérer, faire de la recherche sur des animaux, donner des cours, travailler avec des personnes qui peuvent se déplacer, se rencontrer, facteur de fécondité et d'efficacité. En tant que PU-PH, j'avais exercé plusieurs fonctions et souffert de la multiplicité des lieux entre lesquels je partageais mon temps : hôpital, laboratoire, faculté de médecine... A cause de la distance, même à portée de marche à pied, les groupes ne se rencontrent pas et l'amélioration des soins souffre de cette carence de confrontation des talents et des points de vue. L'éloignement des structures induit une viscosité et une lenteur dans les rapports qui découragent les tentatives de réalisations communes. En 2007, l'âge fatidique de mes 65 ans mettait fin à l'unité Inserm dont j'avais obtenu la création en 1988 et que je dirigeais depuis. C'était une des plus grosses unités de France. Quel devenir pour la quarantaine de personnes investies dans cette unité 318 « Neurosciences précliniques » ? Certes, j'avais été nommé Professeur émérite, et être membre de l'Académie des sciences offre l'avantage d'avoir ce grade à vie ce qui permet de continuer à encadrer des thésards... Mais quid des autres ? L'Institut de neuroscience de Grenoble (GIN), nouvellement créé à l'université ne pouvait être la solution pour tous. Or j'avais gardé depuis ma thèse des liens forts avec les chercheurs du LETI, très en avance dans les techniques industrielles et biomédicales, et avec Jean Thermes, directeur de la recherche technologique du CEA. Quand je lui soumis mon rêve « délirant », il m'a donné carte blanche pour le réaliser, concevoir les plans du bâtiment, monter les équipes, équiper les laboratoires... Avec l'appui actif du CEA, du CHU de Grenoble, de l'UJF, de l'Inserm et de la fondation philanthropique Edmond J. Safra, [Clinatec](#) est sorti de terre, avec ses 6 500 m², et le bâtiment opérationnel a été livré en 2011. Progressivement, depuis 2008, l'effectif avoisine une centaine de personnes ; mathématiciens, biologistes, médecins, ingénieurs, techniciens, animaliers, administratifs se retrouvent, discutent, agissent... Quant à moi, plus ça va, plus je rajeunis car je retrouve les « anciens », rapatriés du CHU, de l'unité Inserm, du GIN. La cohésion d'origine est intacte. Le premier malade a été opéré en 2013... 6 chambres, dans l'arrondi du rez de chaussée accueillent la raison d'être du projet : aider les malades, représentés par les volontaires qui participent à nos protocoles de recherche et portent l'espoir des traitements qui sortiront de Clinatec.

⁴ Voir http://www.academie-sciences.fr/presse/revue/FIGARO_mars2013.pdf



La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence constitue désormais le traitement chirurgical de référence de la maladie de Parkinson. Quels sont vos défis pour demain ?

La technique a apporté des connaissances fondamentales : une zone-cible du cerveau peut être commune à la suppression de symptômes de plusieurs maladies différentes (dystonies, épilepsie rebelle, troubles obsessionnels compulsifs, algies vasculaires, anorexie mentale et obésité, dépression sévère rebelle...) ; inversement, une maladie peut être soulagée par la stimulation de plusieurs zone-cibles. Par exemple, pour la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence supprime seulement les tremblements quand elle est appliquée dans le thalamus, mais supprime tous les symptômes invalidants (les tremblements la raideur, les mouvements lents) et les mouvements anormaux des malades résistants au levodopa quand elle est appliquée dans le noyau subthalamique (NST), ou dans le pallidum. A l'inverse, stimuler le noyau subthalamique agit sur le Parkinson, les dystonies, l'épilepsie, certains troubles obsessionnels compulsifs...

Mais l'efficacité est une boîte noire : quels sont les mécanismes sous-jacents ? Nous cherchons le comprendre... Par ailleurs, si elle traite les symptômes, la technique ne supprime pas la maladie. Peut-elle stopper son évolution ? Peut-on cibler et protéger les substances noires, siège des neurones dopaminergiques dont la dégénérescence est à l'origine de la maladie de Parkinson ? Nous mettons actuellement beaucoup d'espoir dans la stimulation lumineuse proche infrarouge, *via* le passage d'une fibre optique qui atteindrait ces deux petites zones profondes. C'est l'un des défis. Son succès, en lequel j'ai foi, marquera alors une nouvelle révolution.



Pour en savoir plus :

CV d'Alim-Louis Benabid : http://www.academie-sciences.fr/benabid/Benabid_cv.pdf

en français, documents grand public :

- **Discours d'Alim-Louis Benabid** à l'Académie des sciences le 17 juin 2003 en séance solennelle de réception des membres élus en 2002 : **La stimulation électrique du cerveau humain : excitation, modulation, inhibition ?**
http://www.academie-sciences.fr/academie/membre/s170603_benabid.pdf
- **Clinatec, Centre de recherche Edmond J.Safra** : www.clinatec.fr
Plaquette « Les malades n'ont pas le temps d'être patients »
<http://issuu.com/co-influence/docs/plaquette-cfs-clinatec-2014>
- **La maladie de Parkinson** : <http://www.franceparkinson.fr/docs/la-maladie.php>
- **Le tremblement essentiel** : <http://www.aptes.org/tremblement-essentiel/>
- vidéo internet sur l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde :
http://www.wat.tv/video/parkinsonien-desactive-sa-6bp85_2ey79_.html

en anglais, documents scientifiques :

- ✓ **Le Prix Lasker~DeBaKey Clinical Medical Research Award**
<http://www.laskerfoundation.org/awards/2014clinical.htm>
- ✓ **La conférence d'Alim-Louis Benabid au Brain Forum de Jeddah, décembre 2013**
https://www.youtube.com/watch?v=S8nXwUOZhhE&index=3&list=PLvDYzU7QeMXEDHjaZv71N89RT_zqkaMiH (ci-dessous, quelques diapositives présentées lors de cette conférence)

Parkinson's Disease: What is this?

Neurodegenerative Disease

DA-ergic Neurons in Substantia Nigra

The diagram illustrates the progression of Parkinson's Disease. It starts with two brain slices: 'Normal' and 'PD'. A red arrow points from the 'Normal' slice to the 'PD' slice, which shows significant loss of DA-ergic neurons in the Substantia Nigra. To the right, the chemical structure of Dopamine is shown with a large red 'X' over it, indicating its depletion. Below the brain slices, a red arrow points to 'Parkinsonian Symptoms'. To the left of this arrow is an image of a hand with 'Tremor'. To the right is an image of a person with 'Akinesia, Rigidity'. A list of symptoms is provided: 1/150.000 hts, 10.000/an, Progressive, and Unknown Cause.

Normal PD

Dopamine

Tremor

Parkinsonian Symptoms

- 1/150.000 hts,
- 10.000/an
- Progressive
- Unknown Cause

Akinesia, Rigidity

© Alim-Louis Benabid



Alternatives to HFS

- Return to Lesion (Focalized US, GammaKnife)
- Gene Transfer?
- Growth Factor Infusion?
- Motor Cortex Stimulation?
- Neural Graft?
- NIR Irradiation

There is no better future for a Method than
being replaced by an even better One

© Alim-Louis Benabid