



Innover pour sauver



ENTRE RÉALITÉ ET ESPOIRS, COMMENT LA RECHERCHE MÉDICALE AVANCE SUR CES TERRAINS D'INNOVATION ?

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), qui investit près de 50 millions d'euros dans plus de 400 projets de recherche innovants chaque année, lance sa campagne de mobilisation annuelle et fait le point sur 3 domaines prometteurs d'avancées majeures.

La recherche est depuis toujours le terreau d'innovations médicales. Depuis plus de 75 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale finance des projets d'excellence qui ont abouti à des avancées majeures et permis de sauver des vies, comme par exemple la 1^{ère} implantation d'un cœur artificiel total en France par le Pr Christian Cabrol en 1986, la confirmation de l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde pour traiter les formes graves de la maladie de Parkinson par les Pr Pierre Pollak et Alim-Louis Benabid en 2000 ou la réalisation pour la 1^{ère} fois au monde d'une greffe de cellules cardiaques issues de cellules souches, dans le cœur d'un patient ayant subi un infarctus par le Pr Philippe Menasché en 2014. Aujourd'hui, dans le cadre de sa nouvelle campagne nationale d'appel aux dons (22 au 29 novembre 2022), la Fondation pour la Recherche Médicale fait le point sur 3 domaines de la recherche particulièrement porteurs de progrès et dans lesquels les chercheurs placent de grands espoirs pour l'avenir de notre santé.

Entre réalité et espoirs pour la santé de demain, la FRM fait le point sur 3 domaines prometteurs :

Optimiser l'apprentissage du contrôle des neuroprothèses grâce aux interfaces cerveau machine, développer un modèle de prédiction de l'arrêt cardiaque en utilisant l'intelligence artificielle ou fabriquer un nanomédicament, une molécule thérapeutique encapsulée à l'intérieur d'une particule d'une dizaine à quelques centaines de nanomètres capable d'atteindre le cœur du tissu malade... c'est aujourd'hui une réalité et des espoirs sur lesquels repose l'avenir de notre santé. Mais où en est réellement la recherche ? Que pouvons-nous espérer demain ? Les chercheurs dressent un état des lieux dans 3 domaines particulièrement prometteurs d'innovations médicales, présentent leur projet et dessinent l'avenir de la médecine.



NANOMÉDECINE DANS LA DÉLIVRANCE DE MÉDICAMENTS : LA PROMESSE DE MÉDICAMENTS PLUS « INTELLIGENTS »

Les premiers nanomédicaments (molécules thérapeutiques encapsulées dans une particule d'une taille de l'ordre d'une dizaine à quelques centaines de millièmes de millimètre) ont été mis sur le marché en Europe à la fin des années 1990 dans le champ de la cancérologie. Aujourd'hui encore il s'agit d'un champ d'application majeur. En effet, la toxicité importante des chimiothérapies justifie la recherche de formulations capables de la limiter en ciblant toujours mieux les cellules tumorales.

Le choix de la taille, de la forme, de la structure chimique et des propriétés physico-chimiques de la nanoparticule conditionne la délivrance du principe actif. Celui-ci peut être dirigé vers des tissus particuliers ou une tumeur, traverser les vaisseaux sanguins, pénétrer dans la cellule, voire même aller jusqu'à l'intérieur de son noyau pour modifier l'expression de ses gènes. La sophistication ultime vise actuellement à pouvoir définir une fenêtre temporelle précise d'activation du principe actif.

L'enjeu aujourd'hui est donc bien la formulation des nanovecteurs, à la recherche d'innovations de rupture décisives, pour des médicaments plus « intelligents » : plus furtifs, plus ciblés, capables de déjouer les systèmes de dégradation de l'organisme ou d'activer avec précision certaines cellules immunitaires.

LE PROJET INNOVANT SOUTENU PAR LA FRM

UNE NANOTHÉRAPIE BIOMIMÉTIQUE POUR TRAITER LES TUMEURS CÉRÉBRALES AGRESSIVES



Par le Pr **Sébastien Lecommandoux** qui dirige le laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (Université de Bordeaux / CNRS / Bordeaux INP), responsable de l'équipe « Auto-assemblage des polymères et sciences de la vie ». Il est enseignant-chercheur à l'ENSMAC - Bordeaux INP. Il encadre les travaux de Leslie Dubrana soutenus par la FRM.

« Les travaux de postdoctorat de Leslie Dubrana, dans notre laboratoire, s'inscrivent dans un projet destiné à concevoir un nanomédicament innovant dans le glioblastome. Cette tumeur cérébrale très agressive ne dispose pas en effet de traitement efficace aujourd'hui et le pronostic des patients est très sombre. Dans l'optique d'un traitement alternatif, nous avons imaginé un nanovecteur biomimétique. Il est constitué de motifs d'élastine, une protéine naturellement présente dans la peau, qui lui confère son élasticité et qui est « neutre », sans autre fonction biologique. Ses avantages : elle est biocompatible, biodégradable, stable et non-immunogène (elle ne provoque pas de réaction immunitaire). L'originalité est de greffer sur cette structure une substance chimique qui, une fois activée par la lumière ou les rayons X, devient toxique. Ici pas de molécule thérapeutique encapsulée donc, c'est le vecteur lui-même qui, arrivé sur le site de la tumeur, devient toxique à la demande.

Nos premiers tests sur des cellules tumorales en culture montrent bien une toxicité ciblée induite par la lumière. Nous confirmerons cet effet ensuite sur des organoïdes, modèles en 3D qui reproduisent l'environnement complexe d'une tumeur, avant de passer aux essais précliniques chez la souris. Cette nanothérapie transférable en clinique rapidement, entre 5 à 10 ans, consisterait à appliquer directement nos nanoparticules thérapeutiques localement sous forme d'un dépôt après résection chirurgicale de la tumeur. Avec leur diffusion dans les tissus, nous espérons ainsi détruire les cellules tumorales infiltrées, responsables des rechutes. »



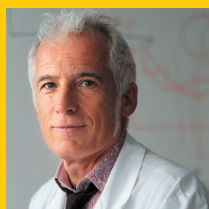
EXPLOITER LES BIG DATA GRÂCE À L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE : UN ENJEU MAJEUR DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

Nous sommes dans l'ère des Big Data. On estime ainsi que 64 zettaoctets de données ont été générées ou répliquées dans le monde en 2020, soit 64 mille milliards de gigaoctets ! Nos données de santé représentent en France le tiers des données produites ; elles sont regroupées depuis 2016 au sein du Système National des Données de Santé (SNDS), piloté par l'Assurance maladie. Cette base de données, issue du système de soins français, est unique au monde par la quantité de données enregistrées. Elle constitue donc une mine d'informations dont la mise en relation et l'exploitation représentent aujourd'hui des enjeux scientifiques, industriels et sanitaires majeurs.

Face au volume et à la complexité des données numériques, les scientifiques et les informaticiens travaillent à concevoir et à perfectionner des algorithmes puissants, susceptibles non seulement de reproduire la capacité cognitive humaine, voire de la dépasser : on parle là d'intelligence artificielle (IA). Le domaine de la santé est l'un des champs d'application prometteur pour l'IA : du diagnostic à l'après-traitement, chaque étape du parcours de soin en bénéficiera demain. Les exemples d'utilisation ne manquent pas et certaines commencent déjà à être mises en œuvre à l'hôpital : analyse d'images, d'examen électrocardiographiques ou électroencéphalographiques pour le diagnostic et l'aide à la décision, chirurgie robotisée, dispositifs médicaux intelligents (prothèses), suivi des traitements, prédiction des rechutes, évaluation des risques, etc. Une révolution en santé est désormais en cours.

LE PROJET INNOVANT SOUTENU PAR LA FRM

DÉPISTER ET PRÉVENIR LE RISQUE DE MORT SUBITE CHEZ L'ADULTE GRÂCE À L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE



Par le **Pr Xavier Jouven**, cardiologue à l'Hôpital européen Georges Pompidou, co-responsable de l'équipe de recherche « Épidémiologie intégrative des maladies cardiovasculaires » au Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire (PARCC, Inserm U970/Université Paris Cité/Institut des Sciences cardiovasculaires).

« Chaque année en France environ 40 000 personnes sont victimes de mort subite - un arrêt cardiaque imprévisible et le plus souvent inexplicable -, soit une victime toutes les 10 minutes. Avec un pronostic qui reste sombre, puisque 7 % à peine des personnes y survivent. Avec mon équipe, nous nous consacrons depuis 30 ans à comprendre ce phénomène et à tenter d'en découvrir les signaux annonciateurs pour parvenir à faire de la prévention. Et depuis une dizaine d'années nous nous attachons à développer l'intelligence artificielle (IA) dans cette optique.

Nous disposons actuellement des données structurées de 350 000 individus, dont 50 000 ayant eu un arrêt cardiaque. Et ce qui s'avère particulièrement informatif, c'est qu'il s'agit de données de suivi des patients sur une durée de 14 ans avant la survenue de la mort subite. Pour chacun, nous avons créé un « jumeau » numérique, composé de 10 puissance 30 000 informations médicales (à titre de comparaison, 10 puissance 9 signifie déjà un milliard) !

Notre objectif aujourd'hui est d'établir un profil de risque individuel pour la mort subite, associé aux facteurs en cause identifiés par nos algorithmes d'IA et classés par ordre d'importance. À ce jour nous sommes déjà capables d'identifier des personnes à très haut risque de mort subite dans l'année (au-delà de 90 %). Les premières validations indiquent que nos données sont robustes.

D'ici à 5 ans notre projet devrait être bien avancé et nous pourrions commencer à envisager des campagnes de dépistage en population générale. Les personnes identifiées comme étant à risque pourront ainsi bénéficier d'une prévention personnalisée, une avancée pionnière en santé publique ! »



INTERFACES CERVEAU MACHINE : REMÉDIER AU HANDICAP GRÂCE AUX NEUROSCIENCES

Piloter un clavier d'ordinateur, une prothèse ou même un exosquelette par la pensée ? En 50 ans, ce rêve est passé de la science-fiction à la réalité grâce aux avancées considérables des neurosciences et des technologies numériques. Les interfaces cerveau-machine (ICM) sont au cœur de ce concept. De quoi parle-t-on ? De dispositifs complexes, conçus pour rétablir une connexion entre le cerveau et un membre (en cas de section de la moelle épinière et de paralysie) ou une prothèse (dans le cas d'une amputation) ou encore, entre un organe sensoriel et le cerveau (dans le cas de certaines surdités, de certaines cécités).

Le principe des ICM « motrices » est de capturer les informations nerveuses produites par la région motrice du cerveau pour les relayer à une prothèse. L'activité électrique cérébrale est capturée via des électrodes. Celles-ci peuvent être placées sur le crâne, voire implantées sur la surface du cerveau ou plus en profondeur dans le cerveau, un dispositif invasif mais qui gagne considérablement en précision. Ces signaux électriques sont alors envoyés à l'ICM, dont les algorithmes extraient les informations pertinentes pour les traduire en commande exécutable par la prothèse. A ce schéma, les scientifiques tentent aujourd'hui d'apporter un raffinement indispensable : la perception de l'action et de ses conséquences sensorielles, principalement tactiles.

Les ICM actuelles visent à intégrer cette dimension supplémentaire, nécessaire au contrôle efficace de la prothèse et à son appropriation par l'utilisateur. Il s'agit d'ICM dites « en boucle fermée », comprenant un retour sensoriel destiné à mimer au plus près la situation physiologique.

Une révolution en santé humaine est en route, mais pour transformer l'essai, le défi est plus que jamais scientifique : accéder à la complexité de l'information produite par le cerveau et décrypter le code utilisé par notre « ordinateur central ».

LE PROJET INNOVANT SOUTENU PAR LA FRM

OPTIMISER LE RETOUR SENSORIEL AU CERVEAU POUR AMÉLIORER LE CONTRÔLE CÉRÉBRAL D'UNE PROTHÈSE



Par **Luc Estebanez** chargé de recherche au CNRS et responsable de projet dans l'équipe de Daniel Shulz. Il co-encadre, avec Valérie Ego-Stengel, les travaux de doctorat d'Henri Lassagne. Daniel Shulz est directeur de recherche au CNRS, à la tête du département de Neurosciences Intégratives & Computationnelles (ICN) et responsable de l'équipe « Traitement sensorimoteur et plasticité » à l'Institut des neurosciences Paris-Saclay (NeuroPSI, CNRS UMR 9197 / Université Paris-Saclay). Ce projet est soutenu par le Fonds Handicap & Société.

« Notre équipe s'attache à optimiser une interface cerveau-machine (ICM) en améliorant le retour sensoriel provenant d'une prothèse commandée par le cerveau. Notre approche est basée sur la plasticité du cerveau, qui peut être entraîné à commander un bras robotisé. Mais pour un contrôle précis du mouvement, il faut au cerveau un retour sensoriel en temps réel. Ce sont les paramètres de ce retour que nous tentons de définir : quel type d'information faire parvenir au cerveau, quel est le délai optimal et dans quelle zone cérébrale précise l'envoyer pour que l'animal s'approprie la prothèse ? Afin de contrôler très finement ce retour sensoriel, nous avons choisi l'optogénétique : une technique qui permet d'activer directement (sans passer par la périphérie tactile) et très précisément dans le temps certains neurones dans des zones choisies du cerveau grâce à la lumière. Et ça fonctionne ! Lors de l'utilisation de la prothèse, nous parvenons à mimer un retour sensoriel aussi rapide que l'information naturelle, soit quelques dizaines de millisecondes, ce qui permet un contrôle amélioré de la prothèse. Ce retour peut même être appliqué plus rapidement, en quelques millisecondes seulement. Ainsi, nous étudions actuellement comment le cerveau intègre cette information et maîtrise l'apprentissage de la prothèse en fonction du délai entre le mouvement et le retour sensoriel. Ces travaux sont précurseurs et l'outil développé est unique au monde. Nos résultats sont autant d'éléments qui contribuent aux améliorations des ICM déjà utilisées et qui, dans les décennies à venir, permettront d'aller plus loin pour remédier à des handicaps moteurs et sensoriels lourds. »

DES DONNS POUR FAIRE PROGRESSER L'INNOVATION MÉDICALE ET SAUVER DES VIES !

Depuis plus de 75 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale se bat pour la vie. En adoptant une démarche pluridisciplinaire, la Fondation pour la Recherche Médicale encourage, sélectionne et finance des projets de recherche prometteurs sur toutes les maladies : cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neurologiques et psychiatriques, maladies infectieuses, etc. Convaincue de l'importance de la recherche fondamentale, terreau d'innovation, la Fondation pour la Recherche Médicale accompagne des projets d'excellence pour faire avancer les connaissances, au bénéfice de notre santé.

Du 22 au 29 novembre 2022, trois spots TV seront diffusés sur les chaînes de télévision nationales pour sensibiliser le grand public à l'utilité de leurs dons, en mettant en lumière des moments de vie rendus possibles grâce à la recherche médicale : chaque don favorise l'innovation pour aboutir à des progrès médicaux qui sauvent des vies.



Pour découvrir les témoignages vidéo de Julian, Jessie et Alexis, Rendez-vous sur frm.org/pournosvies ou flashez ce code.



Faites un don pour la recherche médicale
FAITES UN DON POUR LA VIE SUR
www.frm.org



Innové pour sauver

A PROPOS DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

Au service de la recherche et de la santé depuis 75 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale est le 1^{er} financeur caritatif de la recherche biomédicale française dans son ensemble. Organisme indépendant, elle agit uniquement grâce à la générosité de ses donateurs, testateurs et partenaires. En adoptant une démarche pluridisciplinaire, la Fondation pour la Recherche Médicale encourage, sélectionne et finance des projets de recherche prometteurs sur toutes les maladies. Elle finance chaque année plus de 400 nouvelles recherches. Avec une ambition constante d'ouvrir au plus grand nombre les connaissances liées à la recherche médicale, la FRM développe et déploie des supports variés d'information scientifique.

Plus d'informations : FRM.ORG [f](#) [▶](#) [t](#) [in](#) [@](#) #FRM

CONTACTS PRESSE

FRM

Valérie Riedinger
06 88 22 98 90
valerie.riedinger@frm.org

Yellow PR

Sandrine Trichard
06 15 45 75 47
sandrine.trichard@yellow-pr.fr

Les Marinières

Caroline Choay
06 73 44 80 38
caroline@lesmarinieres.com

Eléonore Kaba
06 81 39 04 65
eleonore@lesmarinieres.com