

1976

L'efficacité du 1^{er} traitement qui cible les cellules cancéreuses dans le cancer du sein est démontrée par Lucien Israël.

1986

La première implantation d'un coeur artificiel total en France est réalisée par Christian Cabrol.

2000

Maladie de Parkinson : confirmation de l'efficacité d'une technique révolutionnaire, la stimulation cérébrale profonde par Pierre Pollak et Alim-Louis Benabid.

2014

Réalisation pour la 1^{ère} fois au monde d'une greffe de cellules cardiaques, issues de cellules souches, dans le coeur d'un patient ayant subi un infarctus par Philippe Menasché.



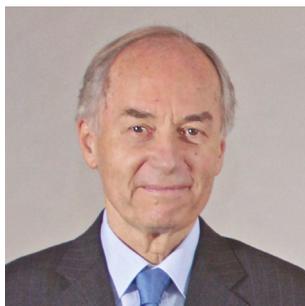
**Grâce à ses donateurs, depuis 70 ans,
la Fondation pour la Recherche Médicale
fait avancer la recherche**

SOMMAIRE

EDITO : 70 ANS DE COMBAT CONTRE TOUTES LES MALADIES	PAGES 3, 4
LA COMMUNICATION ANNIVERSAIRE DE LA FRM	PAGES 5, 8
9 DÉCOUVERTES SOUTENUES PAR LA FRM QUI ONT CHANGÉ NOS VIES	PAGES 9, 15
LES DÉCOUVERTES RÉCENTES FINANCÉES PAR LA FRM	PAGES 16, 17
ET DEMAIN ?	PAGES 18, 22
PAROLES DE CHERCHEURS	PAGE 23
LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE EN BREF	PAGE 24

EDITO

70 ANS DE COMBAT CONTRE TOUTES LES MALADIES



© CRÉDIT PHOTO NICOLAS SIX

1947. La guerre vient de s'achever et la recherche médicale est en panne. Treize scientifiques se mobilisent pour relancer cette formidable machine à vaincre les maladies. Parmi eux, deux hommes qui révolutionneront la pratique médicale : le Pr Jean Hamburger, pionnier de la transplantation rénale et le Pr Jean Bernard, père de l'hématologie moderne. Ils lancent l'Association pour le développement de la recherche médicale. Cette structure modeste va se transformer, quinze ans plus tard, en fondation et prendre une dimension nationale : la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) est née.

132 éminents chercheurs signent alors un appel incitant banques et industriels à se mobiliser financièrement. Parmi eux, de futurs Prix Nobel comme le généticien François Jacob et l'immunologiste Jean Dausset.

À l'heure de fêter ses 70 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale est fière d'avoir contribué au combat contre toutes les maladies, dont certaines étaient dites « incurables » il y a quelques années encore. Elle peut s'enorgueillir de n'avoir jamais failli à sa mission pluridisciplinaire au service de la santé de tous et de répondre aux besoins des chercheurs quel que soit leur domaine de recherche.

Vaste mission qui requiert une parfaite connaissance des besoins et des priorités de la recherche médicale. Difficile mission quand il s'agit de jauger le caractère innovant des projets et l'excellence des équipes pour financer les meilleurs travaux, ceux qui feront progresser la médecine, qui sauveront des vies et qui seront bientôt reconnus voire récompensés d'un Prix Nobel.

Et ce travail a payé ! Que de chemin parcouru ! Depuis 70 ans les recherches soutenues par la FRM ont révolutionné la prise en charge des malades et, à l'occasion de cet anniversaire, nous tenons à mettre en lumière quelques-unes des grandes découvertes qui ont métamorphosé la médecine et changé nos vies.

C'est le cas des travaux du Pr Lucien Israël qui ont permis de montrer en 1976 l'efficacité du tamoxifène chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases. Aujourd'hui, le tamoxifène est le traitement de référence pour les cancers du sein sensibles aux œstrogènes (75% des cas). On estime qu'il a permis de réduire de 30% la mortalité liée à ce cancer.

C'est aussi le cas des travaux du Pr Cabrol que la FRM a choisi de soutenir à plusieurs reprises, contribuant notamment à la première implantation d'un cœur artificiel total en France en 1986, une machine destinée à remplacer le cœur défaillant d'un malade en attente d'une greffe. Grâce à la FRM, le Pr Cabrol a également, quelques années plus tard, affiné les techniques de transplantations cardiaques et cardio-pulmonaires, et perfectionné le cœur artificiel. Aujourd'hui, 500 greffes de cœur sont réalisées chaque année en France.

C'est encore le cas pour les travaux des Pr Pierre Pollak et Alim-Louis Benabid qui ont pu, grâce à un important financement de la FRM, valider l'efficacité d'une thérapie surprenante : la stimulation cérébrale profonde utilisée pour les patients atteints de forme sévère de la maladie de Parkinson. Depuis, partout dans le monde, plusieurs centaines de milliers de patients résistants aux traitements médicamenteux sont ainsi traités, pour lutter contre la maladie de Parkinson mais aussi d'autres pathologies neurologiques résistantes aux médicaments, comme les troubles obsessionnels compulsifs ou les dépressions sévères.

Aujourd'hui encore, grâce à la générosité de ses donateurs, la Fondation pour la Recherche Médicale, finance de nombreux projets de recherche innovants qui aboutiront aux grandes découvertes de demain. On peut citer cinq domaines particulièrement prometteurs et dans lesquels la Fondation s'investit : l'immunothérapie, les thérapies ciblées, les thérapies géniques, les thérapies cellulaires ou encore le microbiote.

Reconnue d'utilité publique, la Fondation ne reçoit aucun soutien de l'Etat. Seuls ses donateurs lui permettent d'agir ; fidèles, confiants, enthousiastes, ils sont ses meilleurs ambassadeurs et ses plus grands supporters tout comme le sont ses parrains Thierry Lhermitte, Marc Levy, Nagui et ses marraines Marina Carrère d'Encausse et Catherine Jacob. Cette générosité est notre moteur et c'est à eux, en cette année anniversaire, que les chercheurs soutenus par la Fondation ont décidé d'exprimer leur gratitude. Une démarche illustrée par le message de la campagne que mènera la FRM en 2017 : « *Continuons pour que demain, vos dons vous donnent toujours raison* ».

Tout au long de cette année anniversaire, nous allons prendre la parole dans les médias, sur internet et les réseaux sociaux pour célébrer ces grandes victoires sur la maladie rendues possibles grâce à la FRM et jeter un regard sur l'avenir en présentant les domaines de recherche porteurs d'espoir dans lesquels nous investissons déjà.

Pour l'heure, je vous remercie du fond du cœur et vous renouvelle notre volonté de poursuivre nos efforts afin de ne laisser aucun malade de côté. Je ne doute pas que vous serez à nouveau au rendez-vous. Grande année à tous !

Jacques Bouriez
Président du Conseil de surveillance de la Fondation pour la Recherche Médicale

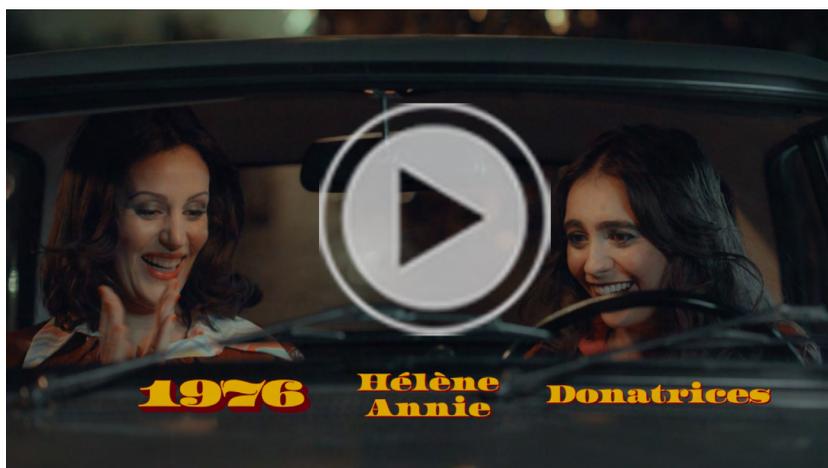
LA COMMUNICATION ANNIVERSAIRE DE LA FRM

Tout au long de cette année anniversaire, la Fondation pour la Recherche Médicale communiquera pour rappeler les avancées scientifiques et médicales qui, depuis 1947, grâce au soutien de ses donateurs, ont révolutionné la prise en charge des malades. Elle invitera le public à participer, par sa générosité, aux grandes découvertes de demain.

UNE CAMPAGNE

A partir de trois exemples de découvertes auxquelles elle a participé, la Fondation rend hommage à ses donateurs.

« Grâce à vous, depuis 70 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale fait avancer la recherche. Continuons pour que demain, vos dons vous donnent toujours raison ».



Le film de la campagne sera diffusé du 13 au 26 février 2017 sur France Télévisions, sur Internet et les réseaux sociaux à partir du 1er février.

Ce film a été conçu bénévolement par l'agence **John&Jones ECD Bruno Moreira**.

Titre du film : 70 ans FRM
Production : MINT Productions
Réalisatrice : Claire Arrigoni
Directeur Photo : Julien Bourdeille

1976
L'efficacité du 1^{er} traitement qui cible les cellules cancéreuses du **cancer** du sein est démontrée par Lucien Israël.

1986
La première implantation d'un cœur artificiel total en France est réalisée par Christian Cabrol.

2000
Maladie de Parkinson : confirmation de l'efficacité d'une technique révolutionnaire, la **stimulation cérébrale profonde** par Pierre Pollak et Alim-Louis Benabid.

2014
Réalisation de la 1^{ère} greffe au monde de cellules cardiaques, issues de cellules souches, dans le cœur d'un patient ayant subi un infarctus par Philippe Menasché.



GRÂCE À VOUS, DEPUIS 70 ANS, LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE FAIT AVANCER LA RECHERCHE.

Vous, et des milliers de donateurs avez choisi de faire confiance à la Fondation pour la Recherche Médicale. Votre soutien a permis des découvertes majeures dans tous les domaines de la santé : les cancers, les maladies neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses, les maladies rares... et de nombreuses vies ont été sauvées. Demain, avec vous, nous ferons naître de nouvelles grandes avancées médicales et de nouveaux traitements.

CONTINUONS POUR QUE DEMAIN, VOS DONNS VOUS DONNENT TOUJOURS RAISON.

Faites un don sur www.frm.org



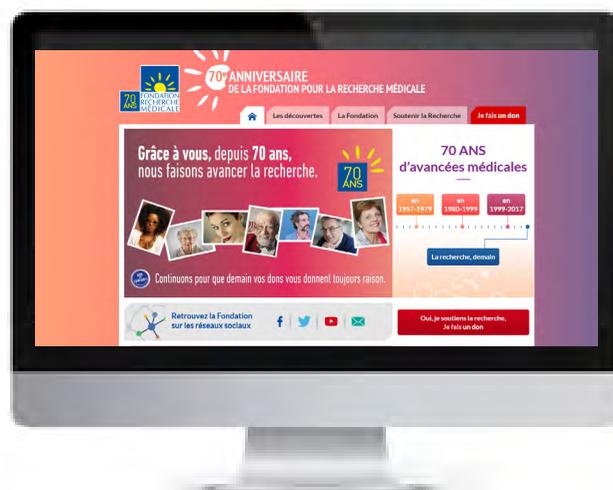
FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE - 54 rue de Varenne - 75007 Paris

L'annonce presse est visible en presse et sur Internet à partir de février 2017.

UN SITE INTERNET

Depuis le 1^{er} février, un site créé pour l'occasion met à l'honneur plus de 70 découvertes médicales soutenues par la Fondation, chacune d'entre elles représentant une victoire scientifique et médicale majeure pour notre santé. Des témoignages de patients ayant bénéficié des traitements issus de ces recherches et des interviews de chercheurs financés par la Fondation viennent illustrer l'importance de son action. Enfin, le site présente cinq voies de recherche d'ores et déjà soutenues la Fondation, qui annoncent les traitements et les innovations de demain.

Pour découvrir ce site, rendez-vous sur www.frm.org



LES PERSONNALITÉS SE MOBILISENT

Les parrains et marraines de la Fondation seront ses porte-paroles tout au long de l'année. Dans tous les médias et sur les réseaux sociaux, ils rappelleront que chacun peut apporter sa pierre à l'édifice de la recherche médicale.

THIERRY LHERMITTE

« Les 70 ans de la Fondation vont permettre de montrer au public que les dons ont été efficacement utilisés et qu'ils ont permis de grandes découvertes. Moi qui me déplace très régulièrement dans les laboratoires financés par la FRM, je suis fasciné de voir tous ces petits pas réalisés qui aboutissent à de grandes avancées, grâce à l'acharnement des chercheurs. Je suis fier de faire connaître leurs expériences et leurs découvertes au grand public. »



© CRÉDIT PHOTO : THOMAS LEAUD

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE

« En 2013, j'ai accepté d'être Marraine de la FRM car j'apprécie particulièrement le choix de la Fondation d'être au service de tous les malades et de contribuer au progrès scientifique dans tous les domaines de la santé. Depuis l'enfance, j'ai une grande admiration pour les chercheurs. C'est sans doute ce qui m'a conduite à devenir médecin. Et surtout, en 25 ans de pratique j'ai vu à quel point la médecine et la guérison des patients avaient progressé, et cela grâce aux travaux et aux découvertes des chercheurs. A l'occasion de son 70ème anniversaire, la Fondation va non seulement faire un point sur les grandes avancées de la recherche mais elle va aussi dessiner les enjeux scientifiques et médicaux pour l'avenir. Enjeux qu'elle entend bien relever grâce à la générosité de ses donateurs. »



© CRÉDIT PHOTO : THOMAS LEAUD

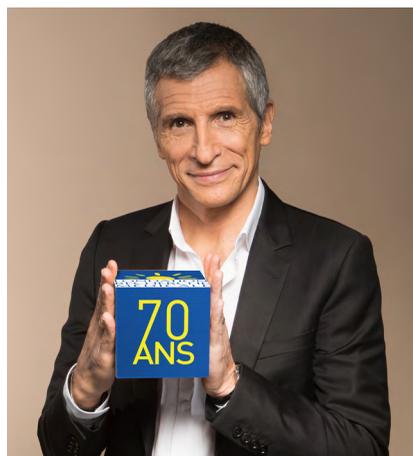
MARC LEVY

« Depuis 70 ans, les recherches soutenues par la FRM ont débouché sur de grands progrès médicaux et permis le développement de thérapies. En tant que parrain de la FRM, j'ai eu la chance de pouvoir rencontrer ces chercheurs et médecins et j'ai été ébloui par leur inventivité, leur générosité, leur technicité, et tout autant par l'humilité de ces femmes et hommes qui consacrent leur vie à sauver les nôtres.

À une époque où le progrès ne cesse de s'accélérer, trouver des traitements aux maladies n'est qu'une question de temps. Aider la FRM c'est donner des moyens nécessaires aux chercheurs et leur permettre d'avancer plus rapidement dans leurs travaux. »



© CREDIT PHOTO : KBELOUJAAAR



© CREDIT PHOTO : THOMAS LEAUD

NAGUI

« Je suis donateur de la Fondation pour la Recherche Médicale depuis de nombreuses années car j'ai une pleine confiance en la probité, en la rigueur et en l'expertise de la FRM. Aujourd'hui, en tant que parrain de la Fondation, mon rôle est de servir de trait d'union entre le public, les donateurs, les chercheurs et les malades. Durant toute cette année anniversaire j'aurai à cœur de montrer l'impact de la Fondation sur les avancées passées de la recherche et surtout de mobiliser le public pour qu'il aide la Fondation à faire naître les grandes découvertes de demain. Car sans la générosité du public, rien ne sera possible. »

CATHERINE JACOB

« J'ai toujours accordé une grande importance à l'engagement bénévole, surtout quand il s'agit d'une cause aussi universelle et vitale que la recherche médicale. Quand la Fondation pour la Recherche Médicale m'a proposé d'être une des porte-paroles de la campagne qu'elle met en place pour ses 70 ans, j'ai tout de suite accepté ; c'était le moins que je puisse faire. En faisant mieux connaissance avec elle, j'ai été séduite par sa volonté de partager le progrès scientifique, de faire en sorte qu'il bénéficie au plus grand nombre. Et puis j'ai confiance. La Fondation est organisée de façon très rigoureuse, elle est transparente, bien gérée. Depuis 70 ans elle a permis des avancées prodigieuses, cela signifie bien que les dons des milliers de personnes qui lui ont fait confiance ont été très bien utilisés. C'est ce que je vais m'efforcer d'expliquer au public. »



© CREDIT PHOTO : THOMAS LEAUD

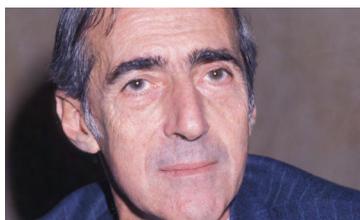
9 DÉCOUVERTES

SOUTENUES PAR LA FRM QUI ONT CHANGÉ NOS VIES

70 ans au service de tous les malades ! Cet anniversaire est l'occasion de rappeler quelques-unes des grandes découvertes qui, depuis 1947 et grâce au soutien des donateurs de la Fondation pour la Recherche Médicale, ont révolutionné la prise en charge des malades. Ces exemples d'avancées et leurs auteurs seront présentés tout au long de l'année dans les différents supports de la FRM.

ANNÉES 1970

MAURICE TUBIANA REVOLUTIONNE LA RADIOTHERAPIE



La radiothérapie est une des méthodes de traitement des cancers. Le principe est le suivant : des rayonnements (rayons X le plus souvent) détruisent les cellules malades en bloquant leur capacité à se multiplier tout en préservant le mieux possible les cellules saines avoisinantes. En France, un homme a grandement participé au développement et au perfectionnement de cette méthode : le Pr Maurice Tubiana, interne en médecine dans le service de Frédéric Joliot-Curie dans les années 1940, qui a fait toute sa carrière à l'Institut Gustave Roussy, haut lieu de la lutte contre le cancer.

Grâce à plusieurs financements de la Fondation pour la Recherche Médicale dans les années 1970, le Pr Tubiana a démontré l'intérêt d'associer la radiothérapie à la chimiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin (ou lymphome de Hodgkin, un cancer du système lymphatique) : cette association permet de soigner 70% des malades contre seulement 20% pour la chimiothérapie seule. Les travaux du Pr Tubiana sont également à l'origine du traitement du cancer de la thyroïde grâce à l'iode 131, un élément faiblement radioactif. Avec son équipe, il met aussi au point, en 1973, le premier logiciel d'acquisition et de traitement des images de scintigraphie, un examen d'imagerie médicale basé sur l'administration d'un élément radioactif, et qui permet d'avoir des informations à la fois sur l'anatomie et sur le fonctionnement d'un organe. Spécialiste en radiobiologie, le Pr Tubiana a aussi beaucoup œuvré pour humaniser l'hôpital en favorisant le dialogue entre soignants et patients.

1971

CLAUDE GRISCELLI ET SON ÉQUIPE SOIGNENT LES PREMIERS « BÉBÉS BULLES »



En 1970, Claude Griscelli est un jeune médecin et chercheur passionné par les mystères du système immunitaire. De retour en France après une expérience postdoctorale aux États-Unis, il s'intéresse plus particulièrement aux déficits immunitaires d'origine héréditaire. Il décrit même plusieurs de ces maladies ; une gardera son nom, la maladie de Griscelli. Les enfants atteints de ces maladies souffrent d'infections à répétition car leur système immunitaire est incapable de les protéger. Financé à plusieurs reprises par la FRM, Claude Griscelli participera à partir des années 1970 à l'identification d'un grand nombre de gènes impliqués dans ces déficits. Son plus grand succès date de 1971, lorsqu'il développe une thérapie innovante pour traiter les formes les plus graves et d'évolution mortelle de ces maladies. Pour protéger les enfants et pallier leur manque de défenses immunitaires, il a l'idée de les placer, dès la naissance, dans des chambres stériles.

La reconstitution de leur système immunitaire est ensuite réalisée grâce à une greffe de moelle osseuse provenant d'un parent donneur compatible (frère ou sœur idéalement). Quelques semaines à peine après la greffe, les enfants peuvent sortir de leur bulle. Ils seront ainsi plus de 600 à être traités par l'équipe de Claude Griscelli. Déjà membre de cette équipe, le Pr Alain Fischer obtiendra, en 1999, les premiers succès au monde de traitement de ces déficits immunitaires graves par thérapie génique.



Guillaume Nicolas, sorti de bulle stérile en 1977 : « Aujourd'hui, je mène une vie tout à fait normale »

En 1976, alors qu'il est encore dans le ventre de sa mère, les médecins annoncent aux parents de Guillaume Nicolas qu'il est atteint d'une maladie héréditaire à l'époque incurable : un déficit immunitaire combiné sévère, un défaut de fonctionnement du système immunitaire qui empêche, dès la naissance, l'organisme de lutter contre les infections.

« La maladie était déjà présente depuis plusieurs générations dans la famille, explique Guillaume. Puisque quand on regarde l'arbre généalogique, on voit que plusieurs bébés sont décédés vers l'âge de 6 mois. Deux de mes frères en sont morts avant moi ». Dès sa naissance, le Professeur Claude Griscelli le prend en charge à l'hôpital Necker et le place sous bulle stérile, afin de le protéger de toute infection. Il propose alors aux parents de Guillaume un tout nouveau traitement qu'il a récemment tenté sur quelques bébés atteints de la même maladie : une greffe de moelle osseuse. Les cellules immunitaires étant produites à partir des cellules souches présentes dans cette moelle, l'idée de Claude Griscelli et son équipe est de restaurer, via une greffe, le système immunitaire du malade. « À l'époque, il n'existait pas de banque de donneurs, précise Guillaume. Par chance, une de mes tantes était compatible, et j'ai pu être greffé ». Le résultat est incroyable, 6 mois plus tard, Guillaume sort de sa bulle. Il doit cependant recevoir tous les mois une perfusion d'immunoglobulines, des anticorps qui permettent de renforcer son système immunitaire. Malgré quelques petites infections à répétition durant son enfance et son adolescence, ainsi qu'un léger retard de croissance lors de l'adolescence, Guillaume mène une vie tout à fait normale. Il est aujourd'hui directeur d'une ONG et papa de 2 enfants.

1976

LUCIEN ISRAËL EST L'UN DES PREMIERS À DÉMONTRER L'EFFICACITÉ DU TAMOXIFÈNE CONTRE LES FORMES MÉTASTATIQUES DU CANCER DU SEIN



Dans les années 1970, 7 000 Françaises meurent chaque année des suites d'un cancer du sein. Chef du service de cancérologie de l'hôpital Avicenne (Seine-Saint-Denis), le Pr Lucien Israël travaille ardemment à la mise au point de thérapies grâce aux financements réguliers de la Fondation pour la Recherche Médicale. Une nouvelle approche nourrit alors les espoirs : elle consiste à priver les cellules cancéreuses concernées de leur apport en œstrogènes, une hormone qui stimule leur croissance. Mais les solutions de l'époque ont de lourds effets secondaires... En 1975, le premier anti-œstrogène fait son apparition dans la lutte contre le cancer du sein : le tamoxifène. Et les premières études semblent montrer qu'il est bien toléré par les femmes.

Dès 1976, le Pr Israël réalise le premier essai clinique utilisant le tamoxifène chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avec métastases... avec succès ! Le Pr Israël est aujourd'hui un cancérologue de renommée internationale. Et le tamoxifène est LE médicament de référence pour les cancers du sein sensibles aux œstrogènes (75% des cas). On estime qu'il a permis à lui seul de réduire de 30% la mortalité associée à ce cancer ! Il a aussi ouvert la voie au développement des thérapies ciblées, dont le principe est d'attaquer précisément les cellules cancéreuses en fonction de leurs caractéristiques biologiques. Des progrès qui permettent aujourd'hui à près de 90% des femmes d'être encore en vie, cinq ans après le diagnostic de leur maladie.

1983

PIERRE CORVOL ET SES COLLABORATEURS ISOLENT UN GÈNE ESSENTIEL POUR LA RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle, qui correspond à une pression sanguine trop élevée dans les artères, peut être à l'origine de graves problèmes de santé comme un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde, mais aussi une insuffisance cardiaque ou rénale. Dans les années 1970, cette affection est déjà considérée comme un problème majeur de santé publique. Pierre Corvol est alors jeune médecin à l'hôpital Broussais (Paris) et chercheur à l'Inserm. Il est convaincu que pour maîtriser l'hypertension, il faut d'abord en comprendre les mécanismes fondamentaux. Il commence avec ses collaborateurs par isoler la rénine, et décrit le rôle primordial de cette protéine dans la régulation de la pression sanguine.



Puis, grâce à des financements de la Fondation pour la Recherche Médicale et à la collaboration avec l'équipe de François Rougeon de l'Institut Pasteur, il repère et caractérise le gène qui permet la fabrication de cette protéine, d'abord chez la souris en 1982 puis chez l'homme l'année suivante. Par la suite, il caractérisera avec son équipe également d'autres gènes impliqués dans la régulation de la pression sanguine. Ces découvertes fondamentales ont permis le développement de traitements dont plusieurs sont toujours utilisés, comme les inhibiteurs directs de la rénine. Pierre Corvol est aujourd'hui un chercheur émérite reconnu dans le monde entier.

1986

CHRISTIAN CABROL IMPLANTE LE PREMIER CŒUR ARTIFICIEL TOTAL EN FRANCE



Il est des médecins comme des aventuriers, certains n'hésitent pas à braver l'inconnu. Le Pr Christian Cabrol est sans nul doute l'un d'entre eux. Son terrain d'exploration : la greffe cardiaque. En 1968, il est le premier en Europe à transplanter un cœur. Un exploit qui convainc la Fondation pour la Recherche Médicale de le soutenir financièrement, alors qu'il fonde le service de cardiologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris). En 1982, il réalise la première greffe cœur-poumons en Europe, et quatre ans plus tard, la première implantation en France d'un cœur artificiel total – une machine destinée à remplacer le cœur défaillant d'un malade en attente d'une greffe. En 1989, la FRM renouvelle son soutien financier, une aide qui se révélera cruciale pour affiner les techniques de transplantation cardiaque et cardiopulmonaire d'une part, et perfectionner le cœur artificiel d'autre part.

Ce travail de longue haleine a permis à l'équipe de la Pitié-Salpêtrière de posséder aujourd'hui la plus grande expérience au monde dans ce domaine, avec 244 cœurs artificiels implantés chez des patients. Chaque année en France, 400 à 500 greffes de cœur sont réalisées, mais il en faudrait deux fois plus pour répondre aux besoins. Pour tous les malades en attente d'un greffon, l'espoir réside dans le développement de cœurs artificiels autonomes.

1990-2010

DEPUIS 1990, PLUS DE 50 GÈNES RESPONSABLES DE MALADIES CHEZ L'ENFANT ONT ÉTÉ DÉCOUVERTS PAR LES ÉQUIPES D'ARNOLD MUNNICH

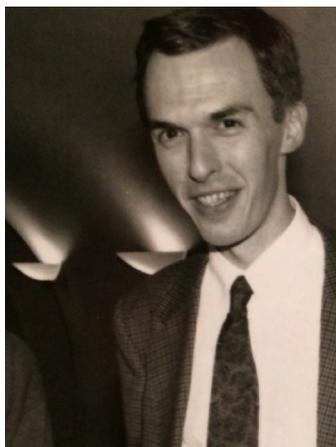
Pas moins d'une cinquantaine de gènes responsables de graves handicaps neurologiques, de maladies métaboliques et de malformations chez l'enfant ont été identifiés depuis 1990 grâce aux recherches de l'équipe d'Arnold Munnich. Pour cela, le pédiatre et généticien a rassemblé toutes les compétences nécessaires au sein du département génétique de l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris). Parmi les découvertes, on peut citer les mécanismes génétiques à l'origine de la maladie de Hirschsprung, qui affecte les muscles du gros intestin (1 cas sur 5 000 naissances), de l'amyotrophie spinale, qui provoque une faiblesse musculaire progressive suite à l'attaque de cellules nerveuses (1 cas sur 6 000 naissances) ou de l'achondroplasie, une forme de nanisme causée par une anomalie de la croissance de l'os (1 cas sur 15 000 naissances). Les travaux qui ont abouti à ces découvertes ont été menés grâce à plusieurs financements attribués par la Fondation pour la Recherche Médicale.

Ils ont permis par la suite de proposer des thérapies efficaces pour certaines de ces pathologies. Autre bénéfice de taille pour les familles : la découverte des gènes impliqués a permis l'élaboration de tests de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire. Ces derniers sont utilisés pour détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques dans les embryons conçus après fécondation in vitro. De quoi permettre chaque année à plusieurs centaines de couples d'envisager plus sereinement les grossesses à venir. Ces travaux pionniers sont aujourd'hui poursuivis par de nombreuses autres équipes.



1990-1991

HUGUES DE THÉ ET SON ÉQUIPE IDENTIFIENT L'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE À L'ORIGINE D'UNE FORME RARE DE LEUCÉMIE



La leucémie aiguë promyélocytaire est un cancer du sang, qui affecte une centaine de personnes en France chaque année. Il y a 25 ans, cette maladie représentait une urgence vitale car les patients atteints risquaient à tout moment une hémorragie mortelle.

En cause : un dysfonctionnement de leurs plaquettes et une mauvaise coagulation sanguine. C'est Hugues de Thé, aujourd'hui directeur d'un laboratoire Inserm/CNRS à l'Université Paris Diderot, qui change la donne. En 1990 et 1991, après avoir reçu des financements de la Fondation pour la Recherche Médicale, il met à jour les mécanismes moléculaires en cause. Il publie à cette époque, avec ses collaborateurs, deux études dans lesquelles il décrit comment un échange de gènes situés sur les chromosomes 15 et 17 est à l'origine de cette leucémie très particulière. Par la suite, ses travaux permettent de comprendre l'efficacité de deux médicaments, l'acide rétinolique et l'arsenic, administrés conjointement aux patients. Des essais cliniques seront menés quelques années plus tard, directement inspirés de ces découvertes.

De sorte qu'aujourd'hui, on guérit la quasi-totalité des malades ! Hugues de Thé continue quant à lui ses recherches fondamentales sur certains mécanismes qui surviennent au cœur des cellules cancéreuses, afin de mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques pour d'autres formes de leucémies.

2000

PIERRE POLLAK ET ALIM-LOUIS BENABID VALIDENT L'EFFICACITÉ DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE POUR TRAITER LES FORMES GRAVES DE LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson résulte de la destruction progressive des neurones producteurs de dopamine, une molécule cérébrale nécessaire aux mouvements. Le traitement médicamenteux de référence, la L-dopa, permet de réduire certains symptômes mais perd souvent en efficacité à long terme. Comment y remédier ? Il faut remonter en 1987, au moment où Pierre Pollak et Alim-Louis Benabid, respectivement neurologue et neurochirurgien au CHU de Grenoble, découvrent la possibilité de traiter les patients atteints d'une forme grave de la maladie grâce à une thérapie surprenante : la stimulation cérébrale profonde.



PIERRE POLLAK

ALIM-LOUIS BENABID

Concrètement, il s'agit d'implanter durablement des électrodes dans le cerveau du malade, connectées à un boîtier qui délivre un courant électrique de faible intensité et de haute fréquence dans des zones profondes du cerveau.

Mais encore faut-il valider l'efficacité de cette chirurgie inédite. Grâce à un important financement de la Fondation pour la Recherche Médicale, les deux Grenoblois conduisent plusieurs études cliniques auprès de patients atteints de formes sévères de la maladie de Parkinson, entre 2000 et 2006, confirmant que cette technique chirurgicale est efficace, peu risquée et à long terme moins coûteuse que le traitement de référence. Depuis, partout dans le monde, plusieurs centaines de milliers de patients résistants aux traitements médicamenteux sont ainsi traités, pour lutter contre la maladie de Parkinson mais aussi d'autres pathologies neurologiques résistantes aux médicaments, comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou les dépressions sévères. Pour l'ensemble de ses travaux, le Pr Benabid a reçu en 2014 le prix Lasker (équivalent américain du prix Nobel de médecine).



Guy Janet-Maitre opéré en 2001 : « *Le miracle s'est produit, mon poignet s'est assoupli d'un coup* »

En 1996, alors qu'il n'a que 42 ans, Guy Janet-Maitre commence à avoir des difficultés à marcher, à écrire, sa nuque se raidit, le côté gauche de son corps étant principalement affecté. Le diagnostic tombe : Guy a la maladie de Parkinson. Son médecin de Chambéry l'oriente rapidement vers le Pr Pierre Pollak à Grenoble, un grand neurologue spécialiste du domaine, qui lui prescrit de la L-dopa, le traitement classique pour cette maladie. Malheureusement, chez Guy, la maladie évolue très vite, l'obligeant à prendre des doses de L-dopa de plus en plus fortes. Les dyskinésies (mouvements anormaux involontaires) dus au traitement deviennent difficiles à gérer. À l'époque, le Pr Pollak et le Pr Benabid, neurochirurgien, ont mis au point une méthode chirurgicale qui fait des miracles sur les cas sévères de maladie de Parkinson : la stimulation cérébrale profonde, une technique qui consiste à implanter deux électrodes dans des zones précises du cerveau du patient pour stimuler à haute fréquence les neurones. « *Ils pratiquaient à l'époque 25 opérations par an, explique Guy. Le Pr Pollak m'a alors proposé d'en bénéficier. Mais j'étais 120e sur la liste d'attente... Je devais donc attendre 5 ans* ». Puis au bout de 2 ans, suite au désistement d'un autre patient, Guy est opéré par le Pr Benabid. « *Je suis resté 13h30 au bloc, la tête totalement immobilisée, explique Guy. Le Pr Benabid a cherché la meilleure zone à stimuler avec les électrodes. Puis le miracle s'est produit, mon poignet qui était totalement raide s'est assoupli d'un coup* ». Les premiers temps, il a fallu trouver le bon réglage pour le stimulateur, puis les symptômes de la maladie ont progressivement disparu. « *Les 6 premiers mois qui suivent l'opération, on est très euphorique car c'est une renaissance* », relate Guy. Mais Guy doit faire face à quelques complications qui peuvent parfois apparaître chez les patients ayant subi cette technique chirurgicale. « *Le seul souci, c'est que depuis les implantations d'électrodes, mon comportement a changé, explique Guy. Mes relations sociales sont différentes, je suis moins attentif aux autres, c'est difficile car j'en suis conscient. Mais je vis tout à fait normalement et personne ne pourrait penser aujourd'hui que je suis malade* ». Guy est aujourd'hui un retraité de 63 ans très actif et pratique 1 à 2 heures d'activité physique chaque jour.

2014

PHILIPPE MENASCHÉ ET SES COLLABORATEURS RÉPARENT LE CŒUR AVEC DES CELLULES SOUCHES, UNE PREMIÈRE MONDIALE



À l'origine de l'insuffisance cardiaque, il y a bien souvent un infarctus. Lésé par l'accident, le muscle du cœur n'est alors plus capable de pomper efficacement pour faire circuler le sang dans le corps et, à la longue, s'épuise. L'insuffisance cardiaque grave concerne près d'un million de Français. Chez 10% d'entre eux, les traitements sont malheureusement inefficaces et une greffe de cœur est l'ultime recours. Or seules 400 à 500 greffes de cœur sont réalisées chaque année, faute de donneurs. De nombreuses équipes cherchent donc des techniques permettant de réparer le muscle cardiaque plutôt que de le remplacer. Celle de Philippe Menasché, à l'hôpital Européen G. Pompidou (Paris) est soutenue par la FRM depuis plus de 17 ans pour son travail sur les cellules

souches : en 2000, elle réalise la 1ère greffe mondiale de cellules souches musculaires dans le cœur d'un malade ayant subi un infarctus. En 2014, ayant perfectionné leur technique, les chercheurs utilisent cette fois des cellules souches embryonnaires, préalablement cultivées en laboratoire pour se développer précisément en cellules du muscle cardiaque. Une intervention qui a permis à une patiente de voir ses fonctions cardiaques nettement améliorées ! Depuis, le Pr Philippe Menasché et ses collègues ont traité d'autres patients, et continuent à améliorer leur technique pour qu'elle puisse bénéficier au plus grand nombre.



Dominique Cortez opéré en 2016 : « *Aujourd'hui, je fais 400 abdos tous les jours* »

En juillet 2015, Dominique Cortez se lance dans une randonnée autour du Puy de Dôme. Malgré une véritable passion pour le sport, cela fait plusieurs années qu'il n'en pratique plus en raison de problèmes médicaux sérieux à répétition. « *J'ai vite senti que j'avais exagéré mais j'ai mis ma fatigue sur le compte d'une reprise sportive un peu trop rapide*, explique Dominique. *Je me suis quand même décidé à consulter un médecin à l'hôpital de Clermont Ferrand 3 jours plus tard* ». Le diagnostic est lourd : il a fait un infarctus du myocarde et est déjà en insuffisance cardiaque sévère ! Il est inopérable. Sa femme tombe alors sur un article qui décrit le succès d'une greffe de cellules cardiaques, réalisée un an plus tôt chez une patiente en insuffisance cardiaque sévère, par le Professeur Philippe Menasché à l'hôpital européen Georges Pompidou. Il prend alors rendez-vous avec ce médecin en octobre 2015. Et il tombe à pic ! Philippe Menasché souhaite faire un second essai clinique avec un patient de son profil. Il est opéré dès janvier 2016. « *Il m'a fallu 3 mois avant de me sentir bien, le temps que l'œdème pulmonaire lié à mon insuffisance cardiaque se résorbe*, précise Dominique. *Je bouillonne quand je vois des gens courir, car ça m'est interdit pour l'instant. Mais je monte les escaliers et je fais 400 abdos tous les jours, et aussi de la musculation* ». À 60 ans, il voit l'avenir de manière très positive. D'ici 2 à 3 ans, il espère avoir retrouvé une forme normale, et à nouveau courir. Dominique possède une société de gestion de patrimoine et d'assurance d'entreprise. Il compte créer courant 2017 une autre société dédiée à la vente de maisons de retraite clé en main.

LES DÉCOUVERTES RÉCENTES FINANCÉES PAR LA FRM

NEUROLOGIE

2015 : EPILEPSIE ET AUTRES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES : UNE MICROPOMPE POUR SOIGNER AU CŒUR DU CERVEAU

Des chercheurs ont récemment développé une micropompe révolutionnaire qui permet de délivrer un médicament dans le cerveau, au bon moment et au bon endroit. Outre une application dans l'épilepsie, cette méthode pourrait également avoir un intérêt dans les autres pathologies neurologiques.

(Christophe Bernard à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille et Georges Malliaras à l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne en collaboration avec l'Université de Linköping en Suède)

2016 : SCLÉROSE EN PLAQUES : MISE AU POINT D'UN ANTICORPS MÉDICAMENT PROMETTEUR

Des chercheurs ont mis au point un anticorps thérapeutique qui s'est révélé très efficace chez des modèles animaux de la sclérose en plaques, une maladie auto-immune aujourd'hui incurable. Ces résultats ouvrent la voie à une nouvelle stratégie pour lutter contre la pathologie.

(Denis Vivien et Fabian Docagne dans l'unité Inserm « Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND) UMR-S U1237 » de l'Université Caen Basse-Normandie)

CARDIOLOGIE

2016 : INSUFFISANCE CARDIAQUE : RECONSTRUCTION DU SYSTÈME LYMPHATIQUE GRÂCE À UNE BIOTHÉRAPIE

Les lésions générées par l'infarctus du myocarde peuvent déboucher sur le développement d'une insuffisance cardiaque, une maladie incurable. Grâce à une biothérapie, des chercheurs sont parvenus à favoriser la croissance des vaisseaux lymphatiques cardiaques chez des animaux victimes d'infarctus. Ce traitement permet de diminuer l'œdème et l'inflammation délétères qui apparaissent après l'infarctus, améliorant ainsi du même coup la fonction cardiaque. Des résultats qui, s'ils se confirment, pourraient déboucher sur de nouvelles modalités de prise en charge de la maladie.

(Ebba Brakenhielm, laboratoire Inserm U1096 « Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque », UFR de Médecine-Pharmacie de Rouen)

2015 : INFARCTUS DU MYOCARDE : DE NOUVEAUX VAISSEAUX POUR RÉPARER LE CŒUR ENDOMMAGÉ

Des chercheurs ont montré que de nouveaux vaisseaux sanguins se formaient dans les zones du cœur lésées après un infarctus du myocarde. Les scientifiques cherchent maintenant à comprendre le mécanisme de formation de ces vaisseaux et savoir s'il peut être stimulé ou amplifié par un traitement spécifique dans la perspective d'une régénération cardiaque.

(Robert Kelly, équipe « Contrôle Génétique du Développement Cardiaque » à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille, Aix-Marseille Université)

CANCEROLOGIE

2016 : CANCER DE LA PEAU : LE SUCCÈS D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCER INFLUENCÉ PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Une recherche menée par plusieurs équipes a montré que certaines bactéries naturellement présentes dans notre microbiote intestinal sont capables d'améliorer l'efficacité d'une immunothérapie prescrite dans certains cancers sévères de la peau. Elles semblent être également en mesure d'atténuer un des effets indésirables fréquents de ce traitement. Le microbiote intestinal serait ainsi un allié précieux de l'immunothérapie anticancer.

(Guido Kroemer, équipe « Apoptose, cancer, immunité » au Centre de Recherche des Cordeliers à Paris, Laurence Zitvogel, équipe « Immunologie des tumeurs et immunothérapie contre le cancer » à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif et Mathias Chamillard, équipe « Nods-like receptors in infection and immunity » au Centre d'Infection et d'Immunité de Lille)

2016 : CANCER DE L'ŒSOPHAGE : RECONSTRUCTION D'UN ŒSOPHAGE BIOCOMPATIBLE

En cas d'atteinte grave de l'œsophage, l'approche actuelle consiste à le remplacer chirurgicalement par une partie de l'estomac ou du côlon, mais ces méthodes sont peu satisfaisantes. Les chercheurs ont développé une stratégie prometteuse chez l'animal : il s'agit de prélever des cellules chez un donneur, de les déposer sur un support et de les faire croître dans un bioréacteur, afin d'obtenir un organe biocompatible prêt à être greffé. Des essais sont actuellement en cours pour parfaire cette méthode.

(Jérôme Larghero, Valérie Vanneaux, Pierre Cattan, Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires à l'hôpital Saint-Louis à Paris)

INFECTIOLOGIE

2014 : LÉGIONELLOSE : UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTECTION RAPIDE

La légionellose est une maladie infectieuse pulmonaire sévère. La bactérie en cause est ainsi couramment recherchée dans les réseaux d'eau ou les circuits de climatisation afin de prévenir les éventuelles contaminations en collectivité. Des chercheurs sont parvenus à mettre au point un dispositif simple et performant qui permet de mettre en évidence les bactéries vivantes en une seule journée, contre plus de 10 auparavant. Une véritable avancée pour prévenir la maladie.

(Boris Vauzeilles, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette et Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay)

2016 : HÉPATITE C : UNE NOUVELLE VOIE D'ACTION CONTRE LES VIRUS

Des chercheurs ont découvert une nouvelle famille de molécules qui inhibent la multiplication de certains virus en bloquant l'action de protéines cellulaires impliquées dans cette réplication virale. Des traitements exploitant ce mécanisme antiviral pourraient être envisagés pour lutter contre le virus de l'hépatite C, mais aussi d'autres virus qui présentent des caractéristiques communes et posent d'importants problèmes de santé publique.

(Jean-Michel Pawlotsky, Equipe « Physiopathologie et thérapeutique des hépatites virales chroniques et des cancers liés », Hôpital Henri Mondor, Créteil)

MALADIES RARES

2014 : MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN : UNE BARRIÈRE INTESTINALE RENFORCÉE PAR LA STIMULATION ÉLECTRIQUE

Chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la barrière intestinale est altérée et devient trop perméable. Des chercheurs ont montré, chez l'animal, que la stimulation électrique des cellules nerveuses intestinales pouvait renforcer cette barrière et favoriser sa réparation. Stimuler le système nerveux intestinal pourrait ainsi représenter une approche thérapeutique prometteuse dans ces pathologies. Une étude pilote vient d'être initiée au CHU de Nantes chez des patients atteints de maladies inflammatoires intestinales.

(Michel Neunlist, équipe Inserm U1235 « Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau » de l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Nantes)

ET DEMAIN ?

Les chercheurs explorent, sans relâche de nouveaux territoires de la médecine. Ne pouvant être exhaustifs, nous avons choisi de vous présenter cinq domaines particulièrement prometteurs. Certains sont déjà des révolutions médicales, d'autres comportent encore de nombreux défis à relever. La Fondation pour la Recherche Médicale a choisi de les soutenir, à travers le financement de nombreux projets de recherche.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

S'appuyer sur les propriétés de notre propre système immunitaire, en le stimulant pour augmenter son efficacité ou au contraire en inhibant certaines de ses réactions inappropriées, tel est le principe de l'immunothérapie. Ce nouveau champ thérapeutique s'attaque dès à présent à de nombreuses maladies, en particulier les cancers et les maladies auto-immunes.

Le corps humain est une machine redoutablement efficace : pour nous défendre contre les microbes et les agressions extérieures, nous pouvons compter chaque jour sur notre système immunitaire. Mais il arrive aussi que les réactions de ce dernier soient inadaptées et conduisent à des maladies : c'est le cas des maladies auto-immunes, comme le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus, où le système immunitaire se retourne contre les cellules de notre organisme et les détruit. Une des pistes pour combattre ces maladies consiste justement à contrôler les réactions du système immunitaire. Depuis quelques années, les chercheurs comprennent de mieux en mieux les mécanismes subtils qui régissent nos défenses immunitaires, ce qui leur a permis de mettre au point des médicaments de plus en plus précis. Il s'agit par exemple du natalizumab qui empêche certains globules blancs de pénétrer dans le cerveau et de provoquer de nouvelles lésions dans la sclérose en plaques, ou de l'efalizumab qui inhibe l'adhésion des globules blancs aux cellules de la peau et limite ainsi l'évolution du psoriasis. Fort de ces succès, de nombreux essais cliniques sont menés actuellement dans d'autres maladies auto-immunes.

Autre domaine où l'immunothérapie fait aussi beaucoup parler d'elle : la lutte contre le cancer. L'idée est ici d'aider le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses, soit en le stimulant s'il ne réagit pas suffisamment, soit en renforçant sa capacité à reconnaître les cellules tumorales. Certains n'hésitent pas à parler de révolution thérapeutique. Ces toutes dernières années, des résultats spectaculaires ont en effet été annoncés, notamment dans le traitement des cancers du poumon, du sang, du sein, du côlon ou encore du mélanome, conduisant au développement rapide de médicaments qui font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique. Une toute nouvelle approche d'immunothérapie anti-cancéreuse a récemment vu le jour. Elle consiste à bloquer les mécanismes que les cellules cancéreuses utilisent pour « freiner » le système immunitaire, et empêcher ce dernier de les attaquer. Certains traitements sont déjà disponibles.



Le vaccin contre la rougeole : une arme pour traiter le mésothéliome pleural

Les chercheurs de l'équipe de Marc Grégoire ont découvert une propriété inattendue et prometteuse du virus atténué utilisé dans le vaccin contre la rougeole : ce virus est « oncolytique », c'est-à-dire qu'il peut infecter spécifiquement et tuer les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines voisines. Outre la destruction des cellules tumorales qu'il infecte, il réactive le système immunitaire contre les cellules malignes. Il se produit une véritable synergie entre le virus et les défenses immunitaires pour éliminer le cancer. L'équipe s'attache à élaborer une stratégie thérapeutique

originale basée sur les propriétés anticancéreuses de ce vaccin contre la rougeole. Avec un objectif : optimiser le virus vaccinal pour s'en servir contre le mésothéliome pleural, un cancer rare et sévère de la plèvre, provoqué par l'exposition à l'amiante, sans traitement efficace aujourd'hui.

(Marc Grégoire, équipe « Mort cellulaire immunogénique appliquée aux traitements du mésothéliome », Inserm-CNRS, Centre de recherche en cancérologie, Nantes-Angers)

RECHERCHE
SOUTENUE
PAR LA FRM

LES THÉRAPIES CIBLÉES

En s'attaquant précisément à certains mécanismes spécifiques aux cellules cancéreuses, les thérapies ciblées permettent de soigner plus efficacement et avec moins d'effets secondaires. Apparues dans les années 2000, elles sont aujourd'hui considérées comme une révolution dans le domaine de la cancérologie.

Pour lutter contre le cancer, les médecins disposent d'une « triade thérapeutique » bien connue : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La chirurgie et la radiothérapie agissent sur un territoire délimité, la tumeur elle-même. La chimiothérapie quant à elle a une action générale dans l'organisme, en détruisant toute cellule qui se divise rapidement, ce qui est le cas des cellules cancéreuses mais aussi de certaines cellules saines, d'où certains effets secondaires importants.

Mais depuis une vingtaine d'années, une révolution est en marche avec l'apparition d'une nouvelle approche thérapeutique beaucoup plus précise que la chimiothérapie.

Les progrès de la recherche ont en effet permis de découvrir certains mécanismes qui conduisent au développement et à la multiplication des cellules cancéreuses. En s'attaquant précisément à ces mécanismes, les thérapies ciblées détruisent ainsi toutes les cellules malades, tout en épargnant les cellules saines.

De plus, elles ciblent des spécificités de chaque tumeur, et ouvrent ainsi la voie à une médecine personnalisée. Depuis les années 2000, l'imatinib a ainsi révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, une forme de cancer du sang : en induisant la mort naturelle de ces cellules cancéreuses, ce médicament permet de traiter la très grande majorité des malades alors qu'il s'agissait auparavant d'un cancer presque toujours mortel. Autre succès, le trastuzumab utilisé pour traiter les tumeurs dites « HER2+ » : il bloque la protéine HER2 qui est surexprimée dans ces tumeurs et qui favorise la croissance des cellules cancéreuses. Cela représente environ 25% des patientes, pour lesquelles ce traitement divise par deux le risque de rechute ! Une dizaine de thérapies ciblées sont d'ores et déjà utilisées contre certains cancers colorectaux, du sein ou du poumon par exemple. Grâce aux travaux des chercheurs qui identifient chaque jour de nouveaux mécanismes impliqués dans le développement d'une tumeur, plus d'une centaine d'autres thérapies ciblées sont en développement, pour demain, traiter encore plus de malades. En les utilisant en association, entre elles ou avec les thérapies classiques contre le cancer, l'objectif est de traiter encore plus de patients, plus efficacement, et en limitant les effets secondaires.



Des thérapies ciblées pour traiter les lymphomes T périphériques

Les lymphomes non hodgkiniens sont des cancers qui atteignent les globules blancs, cellules immunitaires chargées de protéger l'organisme contre les agressions. Ils constituent le 5e cancer le plus fréquent en France. L'équipe d'accueil de Sylvain Carras s'intéresse plus particulièrement à un sous-type de lymphome : les lymphomes T périphériques. Ces cancers sévères sont liés à la multiplication anarchique de certains globules blancs, les lymphocytes T. Ces cellules possèdent à leur surface une protéine qui, une fois activée, régule leur prolifération, leur survie et leur fonction au sein du système de défense de l'organisme. Des dérégulations dans ces mécanismes seraient impliquées dans l'émergence des lymphomes T périphériques. Les chercheurs souhaitent mieux caractériser ces dérégulations afin de développer des stratégies thérapeutiques ciblées sur ces anomalies.

(Sylvain Carras dans l'équipe « Modèles expérimentaux et cliniques de lymphomagenèse » dirigée par Gilles Salles et Laurent Genestier au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon)

RECHERCHE
SOUTENUE
PAR LA FRM

LES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES

Remplacer un gène défaillant ou administrer un gène-médicament, telle est la promesse de la thérapie génique. Les tout premiers essais conduits dans les années 1990 ont soulevé une grande vague d'espoir. Aujourd'hui les recherches se multiplient, et il s'agit pour les scientifiques de franchir de nombreux obstacles pour que ces thérapies soient efficaces.

Des altérations au sein de notre génome sont à l'origine de maladies très diverses, comme des cancers héréditaires, la mucoviscidose, des myopathies, ou encore des pathologies de l'œil. Une modification dans la séquence d'un gène peut conduire, par exemple, à la production d'une protéine défectueuse ou bien à l'absence totale de cette protéine. Et suivant l'importance de cette protéine dans le fonctionnement de l'organisme, une pathologie plus ou moins grave peut se développer...

Dès les années 1950, alors que ces mécanismes sont de mieux en mieux compris, les médecins ont l'idée d'utiliser de l'ADN comme un médicament pour réparer un gène défectueux. C'est la naissance du concept de la thérapie génique.

Mais il faut attendre 1999 pour qu'elle connaisse son 1er succès mondial : en France, l'équipe d'Alain Fischer parvient à soigner des « bébés bulles » atteints d'une grave maladie génétique touchant leur système immunitaire, en leur administrant un gène-médicament.

Dès lors, la thérapie génique soulève de nombreux espoirs. En 2014 l'Inserm dénombre plus de 1800 essais cliniques en cours : 65% dans le domaine de la cancérologie et 10% pour des maladies monogéniques (provoquées par le dysfonctionnement d'un seul gène) comme la bêta-thalassémie ou l'hémophilie B qui affectent toutes deux le système sanguin. Des premiers résultats très encourageants sont annoncés dans des domaines aussi divers que le traitement de la maladie de Parkinson, du glaucome ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Le développement foisonnant de la thérapie génique s'accompagne aussi d'un cortège de questions : pour chaque maladie, pour chaque technique mise au point, il faut tâtonner pour trouver la meilleure approche : comment amener le gène jusqu'aux cellules « malades » ? comment contrôler l'insertion du gène dans le génome, sans risquer de perturber d'autres gènes ?

Seuls deux médicaments sont actuellement commercialisés : l'un en Chine depuis 2004, pour traiter des cancers de la tête et du cou, et l'autre en Europe, depuis 2013, pour une maladie génétique très rare qui affecte le métabolisme des graisses. Grâce aux efforts des chercheurs, il y a fort à parier que ces traitements seront rejoints très prochainement par d'autres ! Des résultats encourageants ont par exemple été récemment obtenus par une équipe française lors d'un essai clinique chez des enfants atteints de la maladie de Wiskott-Aldrich, une maladie rare du système immunitaire.

Une thérapie génique contre la maladie d'Alzheimer



© CRÉDIT PHOTO NICOLAS SIX

L'équipe de Nathalie Cartier-Lacave a montré chez l'animal qu'une accumulation de cholestérol dans les neurones du cerveau provoque des défauts très proches de la maladie d'Alzheimer, à savoir : une altération de la mémoire et la destruction des neurones. Ce résultat confirme le lien étroit entre le cholestérol et la maladie. Un taux élevé de cholestérol cérébral contribuerait à induire et/ou aggraver la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, les chercheurs développent une technique de thérapie génique extrêmement prometteuse pour faire baisser le taux de cholestérol dans le cerveau : il s'agit d'apporter aux neurones un gène qui leur permettra de produire une enzyme impliquée dans l'utilisation du cholestérol cérébral. Avec cette technique, ils ont déjà réussi à freiner l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez plusieurs modèles de souris Alzheimer. Leur objectif est désormais de confirmer la faisabilité et la tolérance de cette thérapie génique, pour démarrer un essai clinique chez l'homme dans des formes familiales sévères et précoces de la maladie.

(Nathalie Cartier-Lacave, Equipe « Biothérapie des maladies neurodégénératives », Inserm et Commissariat de l'Energie Atomique, Fontenay-aux-Roses)

RECHERCHE
SOUTENUE
PAR LA FRM

LES THÉRAPIES CELLULAIRES

L'objectif des thérapies cellulaires est de soigner les maladies en remplaçant des cellules défaillantes ou disparues de l'organisme par des cellules saines. Apparue dans les années 1960, cette approche connaît aujourd'hui un développement considérable grâce aux progrès récents en matière d'utilisation des cellules souches.

Chaque jour et depuis près de 50 ans, des malades sont soignés grâce à la thérapie cellulaire : dans la grande majorité des cas, il s'agit de greffes de moelle osseuse qui permettent de traiter des maladies affectant la production des cellules sanguines telles que des leucémies ou des lymphomes. C'est en effet dans la moelle osseuse que se trouvent les cellules capables de donner naissance à toutes les cellules du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes). La greffe va ainsi permettre de restaurer la production de cellules sanguines saines.

Depuis la fin des années 1970, la thérapie cellulaire permet aussi de soigner les grands brûlés : des cellules de leur peau sont prélevées puis mises en culture au laboratoire pour qu'elles prolifèrent, afin de réaliser par la suite des greffes sur les lésions. Cependant, il n'est pas toujours simple de prélever des cellules particulières pour les greffer ensuite.

Grâce aux progrès faits dans les années 1990 et 2000 quant à l'utilisation des cellules souches, la thérapie cellulaire connaît actuellement un regain d'intérêt. Les cellules souches possèdent en effet la capacité de se multiplier à l'infini, et de se différencier en de nombreux types cellulaires, voire tous les types cellulaires de notre organisme. Aujourd'hui, les chercheurs savent cultiver en laboratoire des cellules souches prélevées chez un adulte ou un embryon et les transformer ensuite en cellules spécialisées telles que des cellules musculaires ou nerveuses par exemple !

De sorte qu'actuellement, la recherche explore tous azimuts de nombreuses approches de thérapie cellulaire pour des pathologies variées : par exemple la transplantation dans le pancréas de diabétiques de cellules productrices d'insuline obtenues à partir de cellules souches, ou bien la greffe de cellules souches dans les articulations de personnes atteintes d'arthrose pour régénérer leur cartilage, ou encore la greffe de cellules souches de muscle pour renforcer le sphincter d'individus souffrant d'incontinence urinaire ou anale. Des essais cliniques sont aussi en cours pour remplacer les neurones manquant dans le cerveau de malades de Parkinson ou encore réparer la moelle épinière de personnes paraplégiques après un accident. Certains essais ont déjà été couronnés de succès comme la thérapie cellulaire pour réparer le muscle cardiaque lésé après un infarctus.



Une thérapie cellulaire contre l'inflammation cérébrale néfaste dans l'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie neurologique qui touche environ 500 000 personnes en France. Cette maladie se traduit par des « crises », se manifestant par des symptômes variables suivant la région cérébrale atteinte (convulsions, pertes de connaissances, absences...). L'épilepsie s'accompagne également d'une inflammation cérébrale néfaste, qui favorise la survenue des crises et majore les troubles cognitifs. Nadia Gasmi et son équipe d'accueil souhaitent mettre au point une thérapie cellulaire pour lutter contre cette inflammation en utilisant des cellules souches mésenchymateuses,

des cellules souches présentes en très grand nombre dans la moelle osseuse et le tissu graisseux qui possèdent des propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires. Les chercheurs grefferont ces cellules à des modèles animaux d'épilepsie, puis observeront les effets de cette transplantation sur la survenue des crises et l'intensité des troubles cognitifs et émotionnels. Freiner l'inflammation cérébrale délétère dans l'épilepsie par thérapie cellulaire pourrait s'avérer une approche prometteuse dans la prise en charge de la maladie.

(Nadia Gasmi et son équipe d'accueil « TIGER - Recherche Translationnelle et Intégrative en Epilepsie » dirigée par Laurent Bezin et Sylvain Rheims au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon)



LE MICROBIOTE

Des milliers de milliards de bactéries vivent dans nos intestins. Elles jouent un rôle crucial dans la digestion mais sont aussi essentielles au fonctionnement de notre système immunitaire. Ces dernières années, des études se multiplient pour décrire leur implication dans de nombreuses pathologies.

Notre corps héberge un véritable écosystème. Dans nos intestins, mais aussi au niveau de la muqueuse vaginale, de la peau ou encore des poumons, vivent plus d'un milliard d'espèces différentes de bactéries : c'est le microbiote. On sait qu'il se met en place durant les deux premières années de vie.

En effet, le bébé naît vierge de tout micro-organisme, et est progressivement « colonisé » par ces « bonnes bactéries ». Et plus il est en contact avec le microbiote de sa mère, notamment grâce à une naissance par voie vaginale et une alimentation au sein, plus son propre microbiote sera diversifié. Cette diversité du microbiote est essentielle pour notre santé. Au niveau intestinal, ces bactéries jouent en effet deux rôles primordiaux pour notre organisme : d'une part elles participent à la digestion des aliments et à l'assimilation des nutriments, d'autre part elles sont indispensables à la maturation et au bon fonctionnement de notre système immunitaire.

Grâce aux technologies modernes, notamment celles permettant d'étudier des milliers de génomes en même temps, les chercheurs connaissent de mieux en mieux notre microbiote intestinal. Depuis quelques années, des études ont décrit avec précision sa composition, et ont montré qu'elle variait selon les individus et également en fonction de leur état de santé. Des différences de microbiote intestinal ont ainsi été mises en évidence entre des individus sains et d'autres souffrant de maladies, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), l'obésité ou le diabète.

De sorte que des expérimentations ont été lancées récemment pour déterminer si, en rééquilibrant la composition du microbiote intestinal chez ces malades, il est possible d'améliorer leurs symptômes. Pour ce faire, les chercheurs utilisent notamment divers probiotiques (microorganismes qui favorisent la diversité du microbiote), prébiotiques (molécules ou composés ayant une influence positive sur la diversité du microbiote, comme les fibres alimentaires). Mais il faudra encore attendre quelques années avant de savoir si c'est une stratégie thérapeutique efficace ou pas.



© CRÉDIT PHOTO NICOLAS SIX

Autisme : le microbiote intestinal pourrait avoir un impact sur la maladie et sur ses symptômes digestifs

Il existe plusieurs formes d'autisme aux symptômes variables. Des études ont montré qu'un groupe de patients atteints d'autisme présentait des dysfonctionnements non seulement au niveau comportemental, mais également au niveau immunitaire et digestif. Cette observation a conduit les chercheurs à se focaliser sur plusieurs aspects originaux qui pourraient intervenir dans la maladie, dont le microbiote intestinal. Les recherches semblent montrer que des anomalies dans les populations de micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont associées à des problèmes digestifs, mais aussi à des symptômes comportementaux de la maladie.

Partant de ces constats, les chercheurs souhaitent aujourd'hui dégager des « profils » de microbiote qui pourraient servir de marqueurs de l'autisme. Ils prélèveront notamment de la flore intestinale chez les patients présentant des troubles digestifs et immunitaires, et l'injecteront à des animaux sains. Les chercheurs examineront ensuite si les symptômes digestifs et comportementaux de la maladie sont reproduits. Ce projet pourrait ainsi ouvrir de nouvelles pistes sur les origines et le traitement de certaines formes d'autisme.

(Michel Neunlist, Inserm U1235 « Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau » de l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Nantes. Projet collaboratif avec l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale).



PAROLES DE CHERCHEURS

Ils ont été soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale.



JEAN-SÉBASTIEN SILVESTRE

« L'aide de la Fondation pour la Recherche Médicale nous a permis de financer 3 années complètes de recherche »

ALAIN TEDGUI
« L'aide de la Fondation pour la Recherche Médicale est absolument déterminante »



BORIS VAUZEILLES

« L'aide reçue nous a permis de déclencher une nouvelle phase de travaux »

PIERRE RONCO
« Le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale nous a permis de faire quelques découvertes significatives »



LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE

70 ANS AU COEUR DES AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Depuis sa création en 1947, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) est engagée dans tous les domaines de la recherche : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, maladies infectieuses, maladies rares...

Totalement indépendante, elle agit grâce à la seule générosité des donateurs. Elle est agréée par le Comité de la Charte du don en confiance et reconnue d'utilité publique.

Son objectif : concourir au développement d'une recherche médicale française innovante et pionnière, porteuse de progrès médicaux pour tous.

DEUX MISSIONS AU SERVICE DE LA SANTÉ DE TOUS

- Développer la recherche médicale publique en finançant – après appel à projets, évaluation et sélection – les projets qui lui sont soumis par les chercheurs. La Fondation est une véritable interface entre un public désireux de s'engager en faveur de la recherche, mais qui méconnaît les besoins et les urgences de cette dernière, et les besoins effectifs des chercheurs.
- Informer : la Fondation permet au public de mieux comprendre les enjeux et les découvertes de la recherche médicale, notamment avec sa revue Recherche & Santé.

LES CHIFFRES-CLÉS DE LA FONDATION

Chaque année, en moyenne...

Grâce à ses donateurs, la Fondation pour la Recherche Médicale attribue **40 à 45 millions d'euros** aux équipes de recherche françaises.

Ce sont **plus de 750 recherches** porteuses d'espoir qui sont menées grâce aux aides de la Fondation (nouvelles recherches et recherches en cours de financement).

1 000 communications scientifiques correspondant à des résultats de recherches issus de financements de la Fondation pour la Recherche Médicale sont publiés tous les ans dans des revues scientifiques.

L'engagement de la FRM concerne **plus de 150 maladies différentes**.

La FRM reçoit **1 500 demandes d'aides des chercheurs**. Désireuse de promouvoir une recherche de toute première qualité, la FRM ne finance, en moyenne qu'environ 30% d'entre elles.

EN 2017...

Pour répondre aux besoins de la recherche publique française, la Fondation pour la Recherche Médicale prévoit d'engager **43 millions d'euros** en faveur de la recherche. Ses financements permettront de répondre à la diversité des besoins de la recherche française : financement de postes de jeunes chercheurs, de postes d'ingénieurs, d'équipements, financement du retour de chercheurs en France... Les aides attribuées par la FRM vont de 34 000 € pour une année de fin de thèse, jusqu'à 400 000 € pour financer sur une durée de 3 ans une « Equipe FRM ».

CONTACTS PRESSE

We agency

Gwenaëlle Ledan – 01 44 37 22 26 / 06 76 84 96 40 – gwenaelle.ledan@we-agency.fr
Emilie Loubié – 01 44 37 22 17 / 06 62 20 91 97 – emilie.loubie@we-agency.fr



Fondation pour la Recherche Médicale

Valérie Riedinger – 01 44 39 75 57 – valerie.riedinger@frm.org