

La lettre de l'IVS
n° 25
Décembre 2015



Professeur Bernard Lévy
Directeur Scientifique de l'IVS

Je voudrais vous informer de l'évolution de nos activités et de nos projets au cours de cette année 2015 qui se termine. Cette lettre constitue un lien indispensable entre les fidèles soutiens des travaux de l'Institut des Vaisseaux et du Sang que vous êtes et nos chercheurs.

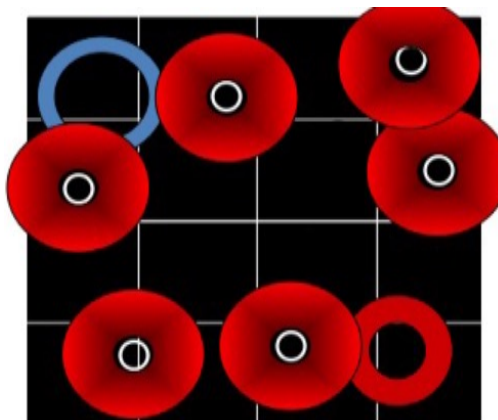
Nos activités sont toujours orientées selon deux axes : **la thérapie cellulaire des maladies vasculaires du patient diabétique** et une meilleure compréhension de la **maladie d'Alzheimer**.

Nos démarches pour financer un essai clinique de thérapie cellulaire avancent et j'espère pouvoir vous annoncer au milieu de l'année 2016 le début de cet essai.

Dans l'intervalle, nous travaillons toujours sur les aspects fondamentaux de la maladie d'Alzheimer et, plus particulièrement, sur ses composantes vasculaires. La maladie est définie, depuis sa description par Alois Alzheimer en 1906, comme une altération des cellules nerveuses du cerveau atteintes de dégénérescence liée au dépôt d'une substance particulière, la **protéine bêta-amyloïde**. Les neurologues ont également identifié depuis longtemps des démences vasculaires, c'est à dire celles dont l'origine est une anomalie grave de la perfusion sanguine du cerveau. Depuis une dizaine d'année, les démences neurologiques et les démences vasculaires perdent de leur spécificité et on désigne de plus en plus souvent ces maladies comme des « **démences d'origine mixte** », neurologique et vasculaire. Certaines étant à prédominance neurologiques, d'autres essentiellement vasculaires.

Cette approche vasculaire de la maladie d'Alzheimer est confortée par les facteurs de risque de cette maladie : en dehors de l'âge et de l'hérédité familiale, on retrouve, pour cette maladie, tous les facteurs de risque cardiovasculaire : l'hypertension artérielle, les hypercholestérolémies, le diabète, l'obésité et l'intoxication tabagique qui sont également reconnus comme des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. La protéine bêta-amyloïde a également des effets toxiques sur l'unité neuro-vasculaire, c'est à dire à la fois sur les neurones et sur les vaisseaux cérébraux. Dans la maladie d'Alzheimer, le débit sanguin cérébral est diminué de même que **l'apport en oxygène** et en nutriments associés à des troubles de l'élimination des neurotoxines. Nous avons également montré, dans notre publication récente, que la densité capillaire est diminuée dans le cerveau des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cela signifie que certaines cellules nerveuses, trop loin des vaisseaux sanguins, ne reçoivent plus assez d'oxygène pour assurer un fonctionnement normal.

La figure ci dessous illustre les effets d'une raréfaction vasculaire sur l'oxygénation des tissus cérébraux. Chaque capillaire (cercle blanc) est entouré d'une zone de diffusion de l'oxygène (rouge). Les cellules nerveuses (carrés blancs) trop éloignées des capillaires ne reçoivent plus assez d'oxygène.



Nous travaillons sur l'origine du déficit vasculaire dans la maladie d'Alzheimer. En collaboration avec un laboratoire industriel Suisse, nous avons accès à des outils pharmacologiques et moléculaires indisponibles dans le domaine public. Cette collaboration est précieuse ; elle nous permet d'avancer plus rapidement dans ce domaine de recherche.

L'objectif de notre travail est double :

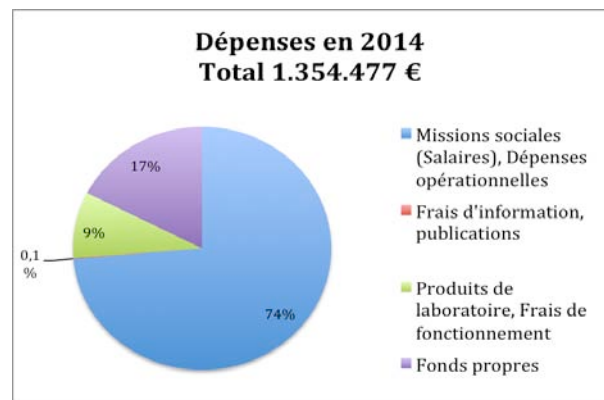
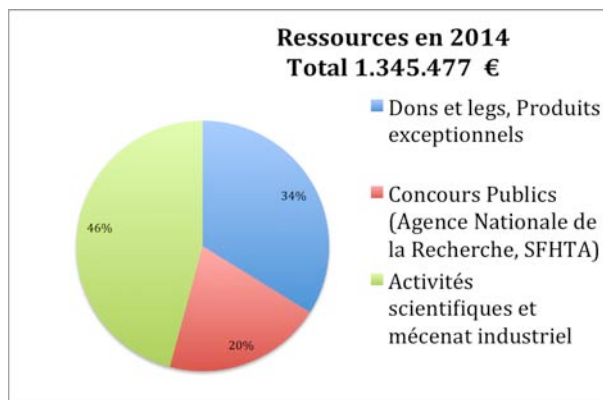
- Mettre en place une stratégie de **détection précoce** de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme. Si l'on était capable de savoir rapidement, bien avant que les symptômes de la maladie soient évidents, qu'un sujet est à haut risque pour la maladie d'Alzheimer, il serait possible de surveiller particulièrement ce patient, de traiter de manière intensive tous ses facteurs de risque pour retarder voire empêcher la survenue de la maladie, très invalidante pour le patient et très lourde pour son entourage familial et pour la société.

- D'autre part de tenter de ralentir la progression, de stabiliser ou même de faire **régresser les signes cliniques** de la maladie d'Alzheimer déjà constituée. Il est en effet possible qu'améliorer l'appareil circulatoire du cerveau, augmenter son débit sanguin, permette d'éliminer une partie des protéines β amyloïdes accumulées. On peut ainsi espérer faire régresser la maladie. Seuls des essais cliniques, encore à venir, répondront à cette question.

Cette lettre ne peut être que très concise, donc incomplète. Nous restons à votre disposition pour vous communiquer tout renseignement que vous souhaiteriez obtenir sur nos travaux.

Professeur Bernard LEVY
Directeur Scientifique

Etat des ressources et des dépenses de l'année 2014



Publications de l'IVS de l'année 2015

1. Cifuentes D, Poittevin M, Dere E, Broquères-You D, Bonnin P, Benessiano J, Pocard M, Mariani J, Kubis N, Merkulova-Rainon T, Lévy BI. Hypertension Accelerates the Progression of Alzheimer-Like Pathology in a Mouse Model of the Disease. *Hypertension*. 2015; 65:218-224
2. van Sloten TT, Czernichow S, Houben AJ, Protogerou AD, Henry RM, Muris DM, Schram MT, Sep SJ, Dagnelie PC, van der Kallen CJ, Schaper NC, Blacher J, Hercberg S, Levy BI, Stehouwer CD. Association Between Arterial Stiffness and Skin Microvascular Function: The SUVIMAX2 Study and The Maastricht Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28:868-76.
3. Lozeron P, Mantsouga CS, Broqueres-You, Dohan A, Polivka M, Deroide N, Silvestre JS, Kubis N, Levy BI. Hindlimb ischemia-related nerve injury in streptozotocin-induced diabetic mice: From methodological development to pathophysiological observation. *J Neuroscience Res*. May 2015, in press.
4. Dillinger JG, Maher V, Vitale C, Henry P, Logeart D, Manzo Silberman S, Allée G, Levy BI. Impact of ivabradine on central aortic blood pressure and myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease. *Hypertension* 2015
5. Safar ME, Levy BI. Studies on Arterial Stiffness and Wave Reflections in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2015 ; 28 :1-6
6. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, Safar ME, Bakris G. From epidemiologic transition throughout the ages to modern cardiovascular epidemiology: focus on hypertension in the 21st century. *The Lancet* in press

L'IVS ne reçoit pas de subventions publiques et dépend, pour son fonctionnement et les salaires de ses chercheurs, de ses contrats avec l'industrie, de la vente de ses brevets et, bien entendu, de votre générosité.

Merci d'adresser vos dons au moyen du bulletin joint.

Institut des Vaisseaux et du Sang
Hôpital Lariboisière-8 rue Guy Patin 75475 Paris cedex 10
Téléphone 0145262198- Télécopie 0142829473- Site internet : www.ivs-vbi.org