



N° 22  
Juillet 2014



*Professeur Bernard LEVY  
Directeur Scientifique*

*Chers amis de l'IVS,*

Vous êtes des fidèles soutiens des travaux de l'Institut des Vaisseaux et du Sang ; cette lettre a pour but de tisser un lien qui nous permet de vous tenir informés de nos activités et de répondre à vos attentes.

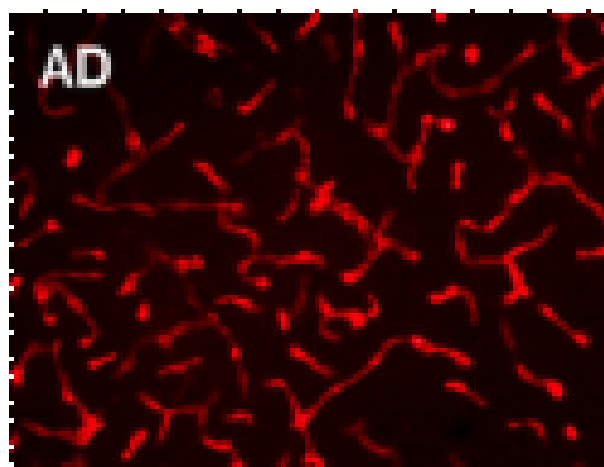
Depuis maintenant 6 ans, notre activité s'organise autour de trois grands axes :

- 1- Pro-angiogenèse : des avancées importantes dans la lutte contre les complications vasculaires du diabète**
- 2- Maladie d'Alzheimer et atteintes vasculaires**
- 3- Biobanque de l'IVS**

Je voudrais vous entretenir, dans cette lettre, du deuxième axe de nos travaux ; celui qui s'intéresse aux relations entre la **maladie d'Alzheimer et l'hypertension artérielle**.

Comme tout le monde ne le sait pas encore, le risque d'atteinte d'un sujet par **la maladie d'Alzheimer** dépend bien entendu de son âge, de son hérédité, mais aussi du niveau de sa pression artérielle et de l'ancienneté de son hypertension s'il en est atteint. Il est même démontré que le traitement de l'**hypertension artérielle** de patients déjà atteints de la maladie d'Alzheimer ralentit l'évolution du déclin cognitif.

Un des problèmes que nous rencontrons pour l'étude de cette maladie tient à la **durée de son évolution**. Il faut en effet attendre 20 à 30 ans pour juger des effets d'un traitement préventif sur la fréquence d'apparition et sur la rapidité de l'évolution de la maladie. Imaginez la difficulté de suivre pendant 30 ans une population de 10.000 sujets et de les convoquer tous les 5 ans pour mesurer différents paramètres. Les patients déménagent, ne répondent pas aux convocations, les médecins prennent leur retraite, etc. Tout ceci coûte très cher ; demande une organisation sans faille et comprend obligatoirement un nombre important de sujets « perdus de vue ». Dans ce domaine, comme dans beaucoup d'autres, il est important de disposer de modèles animaux qui permettent d'élucider de nombreuses questions dans un temps bien plus court et à un coût moindre.



*Marquage vasculaire dans le cortex de souris atteinte de la maladie d'Alzheimer (AD). Les filaments rouge clair sont des capillaires.*

Bien entendu, les résultats obtenus doivent ensuite être vérifiés chez le malade ; cependant, l'expérimentation animale permet d'explorer de nombreuses pistes et de ne vérifier que les plus prometteuses. D'où un gain de temps considérable dans les progrès à venir du traitement de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par le dépôt de **protéine  $\beta$ -amyloïde** dans le cerveau. Il existe un modèle de souris qui développe la maladie d'Alzheimer. On a injecté dans le génome de ces souris deux gènes humains qui fabriquent deux protéines indispensables à la production de protéine  $\beta$ -amyloïde. Ces souris développent la maladie entre 8 et 9 mois ; on observe alors un déficit cognitif majeur (les souris ne reconnaissent pas des objets familiers, se perdent dans des labyrinthes qu'elles connaissent bien, etc.). Nous avons provoqué une hypertension artérielle chronique chez ces animaux par injection continue d'un peptide hypertenseur.

Chez ces souris, hypertendues dès l'âge de 2 mois, tous les signes biologiques, cliniques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer apparaissent dès l'âge de 4 mois, soit 4 mois avant les souris qui ont gardé une pression artérielle normale.

Notre travail sur **l'amélioration de la circulation sanguine** des membres inférieurs des patients diabétiques atteints de complications graves (ulcères de jambe, plaies chroniques, amputations) se poursuit. Nous avons obtenu le Prix 2014 de la Fondation pour l'Innovation Thérapeutique Béatrice Denys ; ce prix a été remis le 21 mai lors d'une cérémonie qui s'est tenue à la Maison de la Recherche à Paris. D'un montant de 50000€, il nous servira à terminer l'étude de sécurité et de faisabilité effectuée en collaboration avec les équipes de l'Établissement Français du Sang et le CIC Biothérapie du CHU Henri Mondor à Créteil. Notre prochaine lettre vous informera des conclusions de cette étude.

#### Publications de l'IVS en 2014

1. Karatzi K et al. Associations Between Dietary Patterns and Skin Microcirculation in Healthy Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:463-9.
2. Yannoutsos A et al. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2014; 32:216-24
3. Howangyin K et al. HIF-prolyl hydroxylase 2 inhibition enhances the efficiency of mesenchymal stem cells-based therapies for the treatment of critical limb ischemia. *Stem Cells.* 2014; 32:231-43.
4. Brunet I et al. Netrin-1 controls sympathetic arterial innervation. *J Clin Invest.* doi:10.1172/JCI75181.

Comme vous le savez, l'IVS ne reçoit pas de subventions publiques et dépend essentiellement, 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.

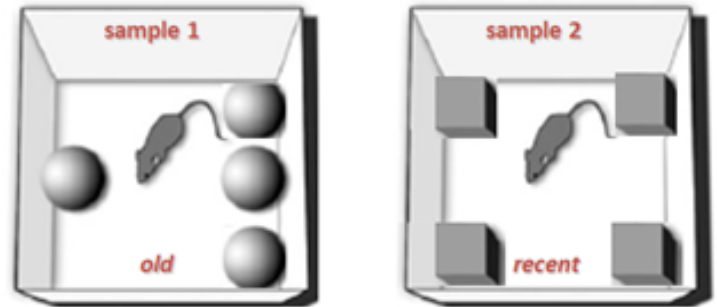
**Votre soutien est vital pour la poursuite de nos recherches**  
**Comme vous le voyez, nous continuons à travailler et à croire en notre travail**  
**Plus que jamais, nous avons besoin de votre soutien.**

**Professeur Bernard LEVY**  
*Directeur Scientifique*

Les mesures fiscales actuelles permettent de bénéficier d'une réduction d'impôts égale à **66 %** du don dans la limite de 20 % du revenu imposable. **Ainsi un don de 100 € ne vous coûte en réalité que 34 €.**

Ainsi, nous avons rapporté, pour la première fois, que l'hypertension artérielle accélère et aggrave la survenue d'une maladie d'Alzheimer génétiquement programmée. Au delà de cette simple constatation, ce modèle expérimental nous permet d'explorer les mécanismes responsables. Un article sur ce sujet est en cours de publication dans la grande revue américaine « Hypertension ».

Je ne manquerai pas de vous tenir informés des suites de ce travail.



*Schéma de souris explorant une enceinte contenant des objets connus ou inconnus d'elle. Une caméra filme le comportement de la souris pendant 60 minutes. En fonction du temps passé auprès de chaque objet et du nombre de trajets entre les objets, il est ensuite possible de savoir si la souris les « reconnaît » ou non.*