

*Professeur Bernard LEVY*

*Chers amis de l'IVS,*

Fidèles à nos traditions et à la promesse que je vous ai faite de vous tenir informés de l'évolution de nos travaux, je reviens vers vous pour vous rapporter nos principaux résultats, espoirs et déceptions de l'année qui vient de s'écouler. Vous vous en souvenez, nos recherches portent principalement sur **l'angiogenèse**, c'est-à-dire sur la capacité de l'organisme à fabriquer de nouveaux vaisseaux.

Ces travaux évoluent, avec des dynamiques différentes, dans deux directions. La première, historique dans l'Institut des Vaisseaux et du Sang, consiste à rechercher des moyens thérapeutiques, en général des médicaments ou des protéines, pour **bloquer ou limiter la croissance vasculaire des tumeurs**. On sait en effet depuis une dizaine d'années que le contrôle de la vascularisation d'une tumeur conditionne partiellement l'évolution de celle-ci. Le premier médicament qui bloque l'angiogenèse a été introduit en pratique clinique en 2005. Plusieurs autres ont suivi et les cancérologues associent aujourd'hui très couramment un blocage de l'angiogenèse aux chimiothérapies plus classiques. Tous les cancers devraient, en principe, bénéficier de ces nouveaux traitements. Vous savez que l'évolution de la médecine est prudente, précautionneuse et nous semble parfois trop lente ; que l'on soit chercheur, donc impatient ou malade, donc pressé... En réalité, il faut bien admettre que les autorités de santé font leur travail au mieux et que l'agrément des nouvelles thérapeutiques doit suivre des protocoles précis et minutieux qui évitent, le plus souvent et autant que possible, des catastrophes médicales. L'histoire récente illustre parfaitement ce principe de précaution.

Actuellement, quatre grands types de cancers bénéficient, en France, des nouvelles stratégies d'anti-angiogenèse : les cancers du colon et du rectum, le cancer du sein métastatique, le cancer bronchique non à petites cellules, et le cancer du rein avancé et/ou métastatique.

A notre niveau, nous participons à ces travaux en étudiant de nouveaux mécanismes d'angiogenèse tumorale et de nouvelles stratégies pouvant bloquer ce processus tumoral.

### **Anti-angiogenèse : les résultats de nos recherches**

L'année 2011 a été une année riche, de ce point de vue. Nous avons publié trois articles dans les meilleurs journaux de notre spécialité :

Le premier propose d'utiliser une protéine de découverte récente, la **netrine 4**, comme un nouvel inhibiteur de l'angiogenèse tumorale dans le cancer colorectal (Netrin-4 delays colorectal cancer carcinomatosis by inhibiting tumor angiogenesis. American Journal of Pathology 2011; 178:1861-1899).

Un deuxième travail nous a permis de préciser le rôle d'une autre protéine, la **neuropiline-1** dans le cancer du foie (Neuropilin-1 is upregulated in hepatocellular carcinoma and contributes to tumour growth and vascular remodelling. Journal of Hepatology. Sous presse, parution début 2012).

Un troisième et dernier travail a permis de proposer une technique innovante de **thérapie génique** pour inhiber la croissance et le développement de tumeurs du foie (Small interfering RNAs induce target-independent inhibition of tumor growth and vasculature remodeling in a mouse model of hepatocellular carcinoma. American Journal of Pathology 2010 Dec;177:3192-201).

Ces travaux sont passionnants, nous participons de notre mieux à une avancée majeure de la médecine et de la cancérologie. Il faut néanmoins se rendre à l'évidence : les plus gros laboratoires pharmaceutiques ont mis toutes leurs forces et leurs budgets dans ce domaine. Même si nous pouvons accompagner ces avancées, y participer et tenter de les orienter de notre mieux, nous n'avons pas la masse critique nécessaire pour participer de manière significative aux développements thérapeutiques dans le domaine de l'anti-angiogenèse. Ce qui était possible au moment où nous étions pionniers dans ce domaine devient plus aléatoire et moins productif aujourd'hui.

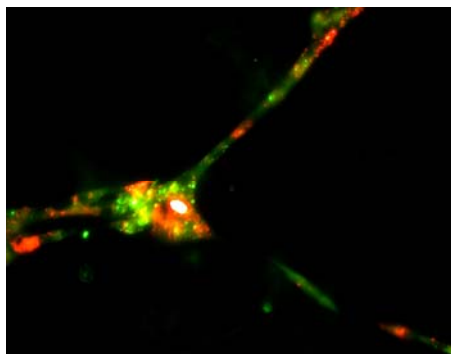
Comme vous le savez, l'IVS ne reçoit pas de subventions publiques et dépend essentiellement, pour son fonctionnement et les salaires de ses chercheurs, de ses contrats avec l'industrie, de la vente de ses brevets et, bien entendu, de votre générosité. Le développement de stratégies anti-angiogéniques dans différents types de cancer n'est donc peut-être plus la façon la plus efficace de financer l'IVS et d'apporter notre contribution à une innovation médicale tournée vers un bénéfice rapide pour le patient.

## Pro-angiogenèse : des avancées importantes dans la lutte contre les complications du diabète

Comme je vous l'avais déjà indiqué dans mes deux précédentes lettres, nous avons au début de l'année 2009 introduit un nouvel axe de travail et de recherche à l'IVS : cette deuxième direction concerne la possibilité de favoriser la perfusion sanguine des organes cibles, essentiellement chez le diabétique. **Le patient diabétique est, en effet, particulièrement affecté par un défaut d'angiogenèse dans différents territoires.** Les complications ischémiques du diabète les plus fréquentes sont l'insuffisance coronaire, l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs. On observe une forte incidence d'ulcères, de plaies cutanées très difficiles à cicatrifier et, parfois, de gangrène nécessitant une amputation d'orteils, du pied, voire de la jambe du patient diabétique de longue date.

En parallèle et en miroir à ses travaux sur l'anti-angiogenèse dans le traitement des cancers, l'IVS développe des stratégies d'angiogenèse thérapeutique.

Nous avons notamment développé une stratégie très originale et ambitieuse dans ce domaine: 40 ml de sang sont prélevés à des patients diabétiques ; nous isolons à partir de ce volume de sang un certain type de globules blancs (cellules mononuclées) et les stimulons, in vitro, par des agents spécifiques, que nous avons brevetés. Les cellules sanguines de patient diabétique ainsi stimulées, sont d'ores et déjà capables d'induire une angiogenèse significative chez la souris diabétique. Nous espérons être bientôt en mesure d'injecter ces cellules sanguines « boostées » au malade même chez qui elles ont été prélevées. Si les conditions d'efficacité et de sécurité que nous sommes en train de vérifier sont réunies, **l'autotransfusion de cellules sanguines stimulées in vitro pourrait améliorer la perfusion du patient diabétique et retarder, voire empêcher, certaines complications ischémiques.** Nos premiers résultats seront présentés en novembre 2011 dans un grand congrès américain, à Orlando.



*La figure ci-contre montre la constitution de nouveaux vaisseaux capillaires dans un milieu de culture. Les cellules colorées en vert sont des cellules endothéliales, celles colorées en rouge sont de cellules provenant du sang de patient que nous avons activées et qui participent à la construction du nouveau réseau capillaire. Ce type d'expériences démontre la stimulation de l'angiogenèse par notre stratégie de thérapie cellulaire*

Un grand laboratoire pharmaceutique nous a soutenu pendant un an sur ce projet ; les difficultés économiques actuelles l'ont conduit à ne plus financer, pour l'instant, un projet encore très « en amont » ; c'est-à-dire dont l'application clinique n'est pas immédiatement visible. Nous sommes actuellement en contact avec des investisseurs qui envisagent de financer tout ou partie de nos recherches en échange d'une part, à négocier, des retombées éventuelles de nos travaux.

En parallèle, nous travaillons avec les experts de l'AFSSAPS (Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) pour définir avec eux les conditions à remplir pour effectuer un premier essai clinique. L'objectif est d'initier, dès l'année prochaine, ce passage du laboratoire vers le patient.

Je ne manquerai pas de vous tenir au courant de nos résultats, projets et espoirs.

**Votre soutien est vital pour continuer**  
**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 2010 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 €.**