

La lettre de l'IVS
n° 24
Juin 2015



Professeur Bernard Lévy
Directeur Scientifique de l'IVS

Conformément à nos traditions, je voudrais vous informer de l'évolution de nos activités et de nos projets au cours du premier semestre de l'année 2015. Vous êtes, Chers amis, les fidèles soutiens des travaux de l'Institut des Vaisseaux et du Sang, cette lettre constitue un lien indispensable à notre association.

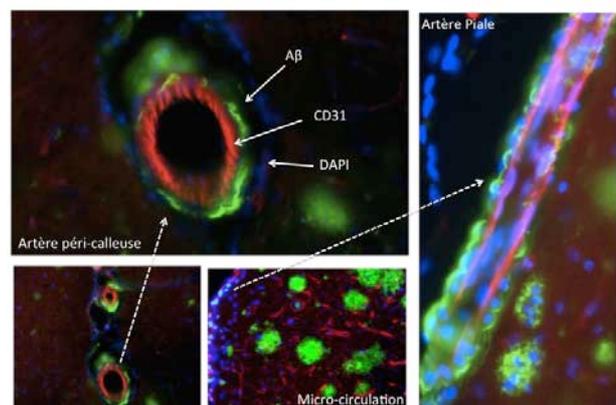
Nos activités sont toujours orientées vers **la thérapie cellulaire** des maladies vasculaires du patient diabétique et vers une meilleure compréhension de la **maladie d'Alzheimer**. C'est de ce deuxième aspect de nos recherches que je voudrais vous entretenir aujourd'hui.

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.

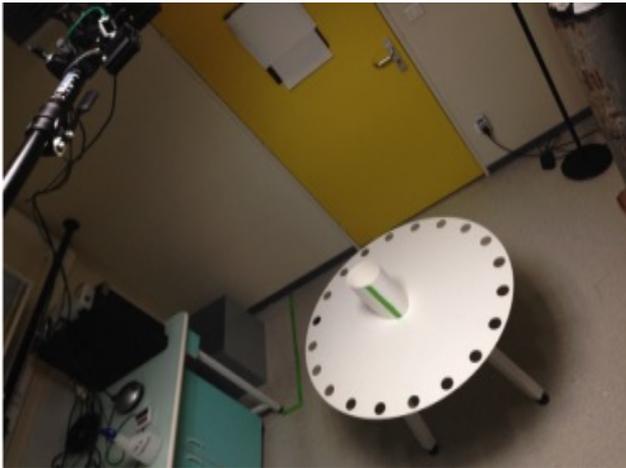
Cette approche vasculaire de la maladie d'Alzheimer est confortée par les facteurs de risque de cette maladie : en dehors de l'âge et de l'hérédité familiale, on retrouve, pour cette maladie, tous les facteurs de risque cardiovasculaire : l'hypertension artérielle, les hypercholestérolémies, le diabète, 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. De plus, le tissu cérébral est soumis à la fois à une hypoxie et à une inflammation. Dans la maladie d'Alzheimer, enfin, 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.

La figure ci contre montre le marquage, dans un cerveau de souris atteinte de la maladie, de la

protéine bêta-amyloïde (vert) et des cellules vasculaires (rouge). On observe une localisation marquée de la protéine toxique autour des vaisseaux et peut-être dans leur paroi.



Notre équipe a publié, en Janvier 2015, nos premiers résultats démontrant une forte interaction entre le système vasculaire et la maladie d'Alzheimer. Des souris, dans le génome desquelles avaient été introduits deux gènes majeurs responsables de la maladie d'Alzheimer, développent, dès l'âge de 8 mois, tous les symptômes biologiques et cliniques de la maladie. On retrouve en particulier dans différentes zones du cerveau des dépôts caractéristiques de protéine bêta-amyloïde et on met en évidence, chez ces animaux, un déficit cognitif majeur. La figure ci dessous vous montre un exemple de test de mémoire chez la souris. Une table ronde peinte en blanc et vivement éclairée est percée de 20 orifices en périphérie. Un de ces trous communique avec une boîte sombre dans laquelle la souris peut s'abriter de la lumière. La souris est en effet un rongeur de terrier et ne se sent pas en sécurité en zone claire. Elle explore donc les différents orifices de la table jusqu'à trouver la boîte sombre dans laquelle elle s'abrite. Lors de la première expérience, la souris met un certain temps (plusieurs minutes) pour trouver son abri.



Mise à nouveau dans les mêmes conditions plusieurs jours de suite, une souris dont la mémoire est « normale » mémorise rapidement le chemin qui la conduit à la boîte et n'explore plus toute la surface de la table pour retrouver celle qu'elle recherche. La souris malade recherche toujours aussi longuement sa boîte.

Pour résumer simplement un travail long et complexe, nous avons démontré que les souris hypertendues présentent tous les symptômes de la maladie d'Alzheimer non plus à l'âge de 8 mois mais dès l'âge de 4 mois. Une partie des mécanismes responsables de cette accélération et aggravation de la maladie a été élucidée.

Ce texte ne peut être que très concis, nous restons à votre disposition pour vous communiquer tout renseignement que vous souhaiteriez obtenir sur nos recherches.

Professeur Bernard LEVY

Directeur Scientifique

Publications de l'IVS pendant le premier semestre 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*. 2015, May, in press.
4. Safar ME, Levy BI. Studies on Arterial Stiffness and Wave Reflections in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2015 ; 28 :1-6

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