



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Paris le 5 mai 2011

Information presse

Les dendrimères : un remède aux maladies inflammatoires chroniques ?

Vous avez dit dendrimères ? Derrière ce nom se cachent des molécules de synthèse à la forme d'un arbre dont les multiples propriétés sont étudiées par les chercheurs du monde entier. Les chercheurs de l'Inserm, de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier et du CNRS au sein du Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan et du Laboratoire de Chimie de Coordination ont démontré les effets d'une nouvelle famille de dendrimères sur le système immunitaire. L'injection intraveineuse de dendrimères supprime l'inflammation au niveau de l'articulation et empêche les phénomènes de destruction du cartilage et d'érosion osseuse dans deux modèles animaux qui miment la polyarthrite rhumatoïde humaine.

Ce travail publié dans *Science Translational Medicine* est une première démonstration de l'efficacité de ce type de molécules et ouvre des perspectives dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les dendrimères sont des molécules de synthèse dont la forme ressemble à celle d'un arbre. Grâce à leurs multiples terminaisons, ces arbres moléculaires peuvent prétendre à de multiples applications. Les chercheurs les synthétisent et les étudient depuis quelques années pour leur usage potentiel en imagerie médicale, en ingénierie tissulaire, ou encore en nanomédecine.

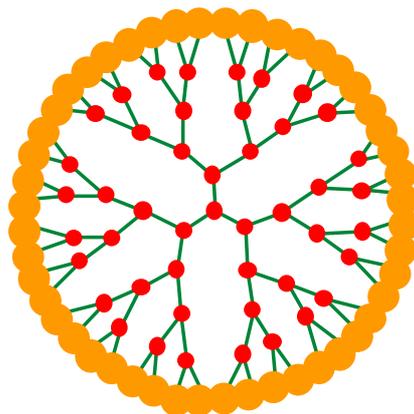


Schéma d'un dendrimère
(Anne-Marie Caminade, Laboratoire de Chimie de Coordination)

Des premières études *in vitro*

Les chercheurs ont récemment montré *in vitro* que certains dendrimères peuvent interférer avec les cellules du système immunitaire au bénéfice d'une action anti-inflammatoire. En

bref, ces molécules interagissent avec des cellules impliquées dans les phénomènes d'inflammation : les monocytes-macrophages, qui ont la particularité de se différencier en ostéoclastes, cellules géantes qui dégradent l'os.

Sur la base de ces premières recherches, les scientifiques ont exploré le potentiel thérapeutique de cette nouvelle famille de dendrimères dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques telle que la polyarthrite rhumatoïde. Cette maladie auto-immune qui affecte environ 1% de la population se caractérise par l'inflammation de l'ensemble des tissus articulaires (cartilage mais aussi os et membrane synoviale) et conduit à des déformations articulaires invalidantes.

Puis chez l'animal

Dans ce travail, les chercheurs ont utilisé deux modèles animaux qui miment les effets de la polyarthrite rhumatoïde humaine.

Dans un de ces deux modèles de souris, la maladie se développe spontanément après 4 semaines de vie. Dans l'autre, l'arthrite est induite par injection d'autoanticorps. Les symptômes sont présents chez 100% des animaux. Pour essayer de contrecarrer les effets de la maladie, les chercheurs ont injecté une fois par semaine, ces fameux dendrimères par voie intraveineuse. *« Alors que chez les animaux non traités, le cartilage est complètement détruit, chez les souris traitées, le cartilage est préservé et les articulations sont intactes et parfaitement fonctionnelles. »* déclare Rémy Poupot, l'un des chercheurs auteur de ce travail. *« Il est important également de souligner que les doses administrées (de 1 à 10 mg/kg) sont compatibles avec les doses thérapeutiques chez l'homme. »*

Pour élucider le(s) mécanisme(s) mis en jeu, les scientifiques ont quantifié le niveau de cytokine dans le sérum de tous les animaux. Les cytokines sont les substances secrétées par l'organisme. Certaines d'entre elles, les cytokines pro-inflammatoires, ont pour fonction de fortement stimuler la croissance et la prolifération des cellules du système immunitaire. Chez les animaux traités, le taux de cytokine redevient similaire à celui des animaux sains contrairement aux animaux malades non traités chez lesquels ce taux est beaucoup plus élevé.. Selon Rémy Poupot : *les dendrimères modèleraient ainsi les effets néfastes d'une activité inflammatoire trop importante qui est à l'origine des maladies inflammatoires chroniques.*

Et chez l'homme

A l'heure actuelle, le traitement des maladies inflammatoires chroniques fait souvent appel aux anticorps monoclonaux thérapeutiques, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. Malheureusement, un tiers des patients ne répond pas à ces traitements qui, de plus, sont extrêmement coûteux (environ 15000 € / patient / an). En parallèle des recherches menées chez l'animal, les chercheurs ont d'ores et déjà testé, *in vitro*, l'efficacité thérapeutique des dendrimères sur des monocytes humains et des membranes synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans ces dernières expériences, l'activité anti-ostéoclastique (qui bloque la formation des cellules de dégradation de l'os) est également démontrée. Les dendrimères constituent donc une piste prometteuse pour le développement de nouvelles thérapeutiques dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

Pour en savoir plus :

Source

A Phosphorus-Based Dendrimer Targets Inflammation and Osteoclastogenesis in Experimental Arthritis

Myriam Hayder,1,2,3 Mary Poupot,3,4 Michel Baron,1,2,3 Delphine Nigon,5 Cédric-Olivier Turrin,6 Anne-Marie Caminade,6 Jean-Pierre Majoral,6 Robert A. Eisenberg,7 Jean-Jacques Fournié,3,4 Alain Cantagrel,1,2,3,5 Rémy Poupot,1,2,3* Jean-Luc Davignon1,2,3,5*

1 INSERM, U1043, Toulouse F-31300, France.

2 CNRS, U5282, Toulouse F-31300, France.

3 Université de Toulouse, UPS, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Toulouse F-31300, France.

4 Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, UMR1037, Toulouse F-31024, France.

5 Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Hôpital Purpan, Centre de Rhumatologie, Toulouse F-31300, France.

6 CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 route de Narbonne, Toulouse F-31077, France.

7 Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA.

Science Translational Medicine, 4 may 2011

<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3002212>

Contacts chercheurs

Rémy Poupot

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan

Inserm 1043 - université Paul Sabatier (Toulouse III) - CNRS 5282

remy.poupot@inserm.fr

05 62 74 83 68 / 06 61 25 18 99

Jean Luc Davignon

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan

Inserm 1043 - université Paul Sabatier (Toulouse III) - CNRS 5282

jean-luc.davignon@inserm.fr

05 62 74 86 61