

# GlycoRegenPeriodont

## ANR-07-RIB-022

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



## Thérapie Matricielle & Traitement de la Parodontite

OTR3, Pr D. Barritault, Paris,

Laboratoire Réparation et Remodelages Oro-Faciaux (EA2496), Pr JL. Saffar, Paris V

Laboratoire CRRET (UMR7149), Pr D. Papy, Paris Est-Créteil

### Contexte

La **parodontite** est une pathologie inflammatoire, d'origine bactérienne, affectant environ 80% de la population mondiale. Elle conduit à la destruction des tissus de soutien des dents puis à leur perte. La chronicité des pathologies inflammatoires est due à un échec du rétablissement de l'**homéostasie tissulaire**. Le micro-environnement des cellules, appelé **matrice extracellulaire** (MEC), est le siège de ce processus de remplacement des cellules à l'identique. En restaurant la MEC, l'homéostasie peut se rétablir et le tissu se reformer. La MEC est composée de protéines de structure (collagène, élastine...), de protéines de la communication cellulaire (facteurs de croissance, cytokines...) et de sucres appelés **glycosaminoglycannes** (GAG). Les GAG permettent de protéger les protéines de la dégradation enzymatique afin de maintenir l'échafaudage structural et d'établir la communication cellulaire. En cas d'inflammation, tous les constituants sont détruits. La **thérapie matricielle** vise à restaurer la MEC en apportant des mimétiques structuraux et fonctionnels des GAG, appelés **RGTA®** (ReGeneraTing Agents), qui présentent l'avantage de ne pas être dégradés dans l'environnement matriciel. Les RGTA® agissent en tant que protecteurs des composants de la MEC en remplaçant les GAG dégradés. Le micro-environnement est reconstitué, la communication cellulaire est rétablie, et la **régénération tissulaire** induite. Les traitements habituels de la parodontite sont basés sur une approche mécanique et chirurgicale. Des stratégies thérapeutiques basées sur le contrôle chimique de la maladie peuvent stabiliser la pathologie, mais ne permettent pas de reconstruire les tissus détruits. **Une approche thérapeutique permettant une réelle régénération du parodonte permettrait d'éviter la chirurgie et redonnerait aux patients un pouvoir masticatoire optimum.**

### Objectifs

Les propriétés d'un RGTA®, OTR4120, ont été testées avec succès sur une parodontite expérimentale chez le hamster (*Escartin et al, 2003; Lallam-Laroye et al, 2006*). Ce modèle présente certaines limites pour investiguer de façon approfondie les effets du traitement par OTR4120 (manque d'outils chez le hamster). Les objectifs de ce programme de recherche ont alors été de 1) mettre en place un modèle de parodontite induite chez la souris 2) étudier l'implication des GAG endogènes dans les mécanismes de régénération 3) réaliser la demande d'étude clinique chez l'homme.

### Résultats

1) La **parodontite** est induite chez la souris (Balb/cByj, n=80) par inoculation quotidienne d'*Actinomyces viscosus* pendant 2 semaines afin d'induire l'inflammation des tissus. La pathologie est ensuite entretenue par gavage quotidien de *Porphyromonas gingivalis* la première semaine puis par gavage hebdomadaire pendant le groupe « parodontite » est corrigée par le traitement par OTR4120. Ce résultat est corrélé avec la disparition de la décorine, protéoglycane matriciel à chondroïtine sulfate, dans le tissu pathologique. OTR4120 permet de rétablir l'expression de cette protéine.



La perte osseuse a été mesurée. La parodontite entraîne une perte osseuse de 12% supérieure à celle induite par le vieillissement (10%) alors que le traitement par OTR4120 permet de réduire de 20% cette perte.

Kruskal-Wallis : \*\* p<0,001, \*\*\*p<0,0001 versus témoin sain ; \*\*\* p<0,0001 versus parodontite

Perte osseuse (µm)

2) Les **GAG endogènes** majoritaires, héparanes sulfates (HS) et chondroïtines sulfates (CS), ont été quantifiés. Une très forte diminution de la quantité de CSB observée dans le groupe « parodontite » est corrigée par le traitement par OTR4120. Ce résultat est corrélé avec la disparition de la décorine, protéoglycane matriciel à chondroïtine sulfate, dans le tissu pathologique. OTR4120 permet de rétablir l'expression de cette protéine.

3) Les différentes études réglementaires ont été menées pour pouvoir déposer le dossier relatif à la conduite d'une **recherche biomédicale**.

### Conclusion, Perspectives

Un modèle de parodontite a été induit chez la souris. L'efficacité du traitement par OTR4120 a pu être mise en évidence. Les résultats obtenus doivent permettre de continuer le développement d'un produit issu de la thérapie matricielle pour le traitement de cette pathologie inflammatoire.

### Publication

Les résultats issus de ce programme vont être publiés prochainement.

CONTACT :

denis.barritault@otr3.com

